

II. Medizinische Klinik und Poliklinik der  
Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Innovative diagnostische und therapeutische  
Möglichkeiten bei Patienten mit Gallengangsstenose**

Stefanie Goeke

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Chr. Prinz  
2. Univ. - Prof. Dr. F. R. Greten

Die Dissertation wurde am 04.01.2011 bei der Technischen Universität  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2011 angenommen.

Meinen Eltern

---

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
CA	carbohydrate antigen
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
CEA	carcinoembryonic antigen
Cm	Zentimeter
CT	Computertomogramm
EPT	endoskopische Papillotomie
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	endoskopischer Ultraschall
FDG	Fluordesoxyglukose
FNA	Feinnadelaspiration
IDUS	intraduktaler Ultraschall
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomogramm
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomogramm
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
SPOCS	shortened peroral cholangioscope
TUM	technische Universität München

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der perihillären Gallengangstumoren nach Bismuth-Corlette .....	8
Abbildung 2: Patient mit multiplen Gallengangspolypen.....	21
Abbildung 3: Patient mit intrahepatischen Steinen .....	21
Abbildung 4: Patient mit einer Stenose des linken Ductus hepaticus .....	22
Abbildung 5: Die Bedienung des sPOCS. ....	23
Abbildung 6: Der laterale Kanal.....	23
Abbildung 7: Die Papille. ....	24
Abbildung 8: Makroskopisches Bild einer malignen Gallengangsstenose .	25
Abbildung 9: Endgültige Diagnosen der Patienten mit unklarer Gallengangsstenose oder unklarem Füllungsdefekt.....	32
Abbildung 10: Vierfeldertafel Cholangioskopie .....	33
Abbildung 11: Vierfeldertafel Histologie.....	33
Abbildung 12: Sensitivität und Spezifität der peroralen Cholangioskopie bzw. der Zangenbiopsie bei Patienten mit Gallengangsstenose...	34
Abbildung 13: Makroskopisches Bild (links) & Darstellung in der ERCP (rechts) eines großen intrahepatischen Steins.....	35
Abbildung 14: PDT- und Stent-Gruppe im Vergleich.....	36
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve .....	37
Abbildung 16: Unerwünschte Nebenwirkungen der photodynamischen Therapie .....	38

## Gliederung

Abkürzungsverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	4
Gliederung .....	5
1. Einleitung.....	7
1.1. Maligne Gallengangsstenosen – Cholangiozelluläres Karzinom .....	7
1.2. Diagnostische Möglichkeiten bei Gallengangstenosen .....	9
1.2.1. Biochemischer Nachweis .....	9
1.2.2. Bildgebung .....	10
1.2.3. Interventionelle Verfahren .....	12
1.3. Therapieoptionen beim primären Gallengangskarzinom .....	15
1.3.1. Kurative Therapieansätze.....	15
1.3.2. Palliative Therapieansätze .....	16
1.4. Zielsetzung der Arbeit .....	18
1.4.1. Evaluation eines neu entwickelten Cholangioskops bei der Diagnostik von Gallengangsstenosen bzw. Kontrastmittel-Aussparungen in der ERCP .....	18
1.4.2. Photodynamische Therapie als lebensverlängernde palliative Therapieoption beim cholangiozellulären Karzinom .....	18
2. Patienten, Material und Methoden.....	19
2.1. Cholangioskopie.....	19
2.1.1. Beschreibung des Patientenkollektivs .....	19
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
2.1.3. Methoden der Datenerfassung .....	20
2.1.4. Endoskopische Intervention.....	22

---

2.1.5. Kriterien der makroskopischen Beurteilung des Gallengangs im Rahmen der Cholangioskopie.....	25
2.1.6. sPOCS und Zangenbiopsie .....	26
2.2. Patientenkollektiv cholangiozelluläres Karzinom und Photodynamische Therapie .....	26
2.2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs .....	26
2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
2.2.3. Methoden der Datenerfassung .....	27
2.2.4. Endoskopische Intervention.....	28
2.2.5. Verfahrensweisen bei der Ergebnisauswertung.....	29
2.2.6. Statistische Analysen .....	29
3. Ergebnisse .....	31
3.1. Cholangioskopie.....	31
3.1.1. sPOCS: Indikationen, Komplikationen, Diagnose und Follow-up .....	31
3.1.2. Cholangioskopischer Befund: falsch negative und falsch positive endoskopische Ergebnisse bei der sPOCS und Zangenbiopsie .....	32
3.1.3. Perorale Cholangioskopie und Füllungsdefekte.....	34
3.2. Photodynamische Therapie.....	36
3.2.1. Patientencharakteristika .....	36
3.2.2. Überlebenszeit .....	37
3.2.3. Komplikationen.....	37
4. Diskussion .....	39
5. Zusammenfassung.....	50
Literaturverzeichnis.....	52
Lebenslauf .....	59
Danksagung.....	62

## 1. Einleitung

### 1.1. Maligne Gallengangsstenosen – Cholangiozelluläres Karzinom

Das cholangiozelluläre Karzinom wurde 1840 erstmalig von Durand-Fardel beschrieben. [51] Weltweit steigen Inzidenz und Mortalität deutlich an. [75, 78, 85, 86]

Der Tumor entsteht aus dem intra- oder extrahepatischen Gallengangsepithel. Meist bedeutet er eine infauste Prognose, weil er spät symptomatisch wird und es keine effektiven nicht operativen Therapiemöglichkeiten gibt. [32] Die Überlebensrate ist gering, chirurgisch therapierte Patienten eingeschlossen, liegt sie unter 5 Jahren. Dieses Ergebnis hat sich in den letzten 30 Jahren nicht signifikant verändert. [97]

Die meisten Patienten sind bei Erstdiagnose bereits in einem nicht mehr operablen Stadium und sterben innerhalb von 12 Monaten aufgrund einer raschen Tumorprogression. Leberversagen und rezidivierende Cholangiosepsis, bedingt durch eine biliäre Obstruktion, tragen auch zur hohen Mortalität bei. [52]

#### Epidemiologie, Klassifikation und Risikoerkrankungen

Weltweit bedingt das cholangiozelluläre Karzinom 3% aller gastrointestinalen Tumoren und ist der zweithäufigste primäre Lebertumor. [37, 89] Ein Altersgipfel zeigt sich in der siebten Lebensdekade und die Geschlechterverteilung weist ein leicht vermehrtes Vorkommen bei Männern auf. [33, 80] In USA liegt die Inzidenz bei 1-2/100 000. [81] Es wird zwischen intrahepatischen, perihilären und distalen extrahepatischen cholangiozellulären Karzinomen unterschieden. Die Grenze zwischen perihilären und distalen Tumoren ist der Übergang des Ductus choledochus in einen retroduodenalen Verlauf. Weniger als 10% aller cholangiozellulären Karzinome finden sich intrahepatisch, dagegen ist eine perihiläre Lokalisation mit zwei Drittel der Fälle am häufigsten. Die Einteilung der cholangiozellulären Karzinome folgt der TNM-Klassifikation, zusätzlich ist eine eigene Klassifikation für intra- und extrahepatische Tumoren entwickelt worden. Die perihilären Tumoren werden auch als Klatskintumoren

bezeichnet und nach Bismuth-Corlette klassifiziert. [7] Tumoren distal der Hepaticusgabel (Typ I); Tumoren die den Konfluens erreichen (Typ II); Tumoren die im Ductus hepaticus communis und im Ductus hepaticus dexter (Typ IIIa) oder sinister (Typ IIIb) lokalisiert sind; multizentrische Tumoren oder Tumoren, die in der Hepaticusgabel sowie im rechten und linken Hepaticusast lokalisiert sind (Typ IV).

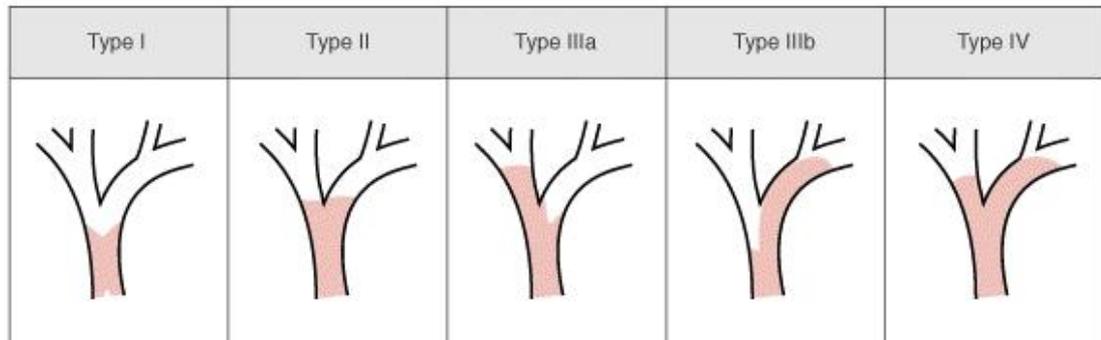


Abbildung 1: Einteilung der perihillären Gallengangstumoren nach Bismuth-Corlette

Bei den meisten cholangiozellulären Karzinomen handelt es sich um Adenokarzinome, gefolgt von papillären und muzinösen Karzinomen. Weniger als 5% der Fälle entfallen auf Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und mesenchymale Tumoren. Neben primären cholangiozellulären Karzinomen können auch viele andere Malignome durch direktes Einwachsen (z.B. Pankreas-, Duodenal-, Magen- und Kolonkarzinome) oder Lymphknotenbefall (z.B. Lymphome) zu einer Obstruktion der Gallenwege führen.

### Klinik

Das cholangiozelluläre Karzinom kommt selten bei Patienten unter vierzig vor. Die klinische Symptomatik hängt von der Lage des Tumors ab. Bei Lokalisation an der Hepaticusgabel oder im distalen Gallengang kommt es typischerweise zu Folgeerscheinungen einer biliären Obstruktion: schmerzloser Ikterus, farbloser Stuhlgang, dunkler Urin und Pruritus. [33]

## **1.2. Diagnostische Möglichkeiten bei Gallengangstenosen**

Die frühe Diagnosestellung beim Gallengangskarzinom ist essentiell, da eine potentiell kurative Resektion nur im frühen Stadium möglich ist. Die Diagnostik von Gallengangskarzinomen ist sehr schwierig, weil es eine Vielzahl an Differentialdiagnosen gibt, wie z. B. andere Karzinome, Metastasen und benigne Gallengangsstenosen. Cholangiozelluläre Karzinome wachsen oft longitudinal entlang des Gallengangs und nicht in radialer Richtung weg vom Gallengang. Folglich weisen bildgebende Verfahren wie Sonografie, Magnetresonanztomographie und Computertomographie eine begrenzte Sensitivität bezüglich der Diagnose eines Gallengangskarzinoms vor. [60] Die Probenentnahme aus dem Gallengang ist eine gängige Methode, um maligne Prozesse von benignen zu differenzieren. Um Gewebeproben zu erhalten benutzt man üblicherweise die Zangenbiopsie oder Bürstenzytologie bei Patienten mit malignitätsverdächtiger Stenose.

### **1.2.1. Biochemischer Nachweis**

Der schmerzlose Ikterus geht in der Regel einher mit einem Anstieg des Serumbilirubins, der alkalischen Phosphatase und der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase. Diese Laborparameter sind sehr unspezifisch und ermöglichen es nicht, zwischen malignen und benignen Prozessen zu unterscheiden. Die am besten untersuchten Tumormarker sind das CA 19-9 und das CEA. Beide können im Falle eines cholangiozellulären Karzinoms erhöht sein. [54, 57, 66] CEA und CA 19-9 sind jedenfalls nicht spezifisch für das cholangiozelluläre Karzinom. CA 19-9 ist auch bei Pankreaskarzinom, beim kolorektalen Karzinom, beim Magenkarzinom und bei gynäkologischen Malignomen erhöht. [42] CA 19-9 kann auch im Rahmen einer akuten Cholangitis erhöht sein. [1] Bei einer Serie von Patienten mit Gallengangskarzinom ohne PSC, betrug die Sensitivität des Serum CA 19-9 53%. [66] Eine andere Studie, die 37 Patienten mit PSC einschließt, zeigte bei einem CA 19-9 von über 100 U/ml eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 86%. [57] Auch CEA weist keine befriedigende diagnostische Spezifität und Sensitivität auf. [55] Insgesamt ist die diagnostische

Bedeutung von Tumormarkern beim cholangiozellulären Karzinom nicht ausreichend. Dennoch kann CA 19-9 zur Verlaufskontrolle und zur Überwachung des Therapieerfolges genutzt werden.

### **1.2.2. Bildgebung**

#### Sonographie

Bei Patienten mit Ikterus wird in der Regel eine Sonografie des Abdomens durchgeführt, um den Durchmesser des Gallengangs und das Leberparenchym bewerten zu können. Darüber hinaus können Gallensteine ausgeschlossen werden. Bei den meisten Patienten ist ein Gallengangskarzinom nicht direkt feststellbar, bei den meisten Patienten sind aber indirekte Hinweise dafür zu sehen. Distale Läsionen führen meist dazu, dass intra- und extrahepatische Gallenwege dilatiert erscheinen, wohingegen proximale Läsionen nur intrahepatisch zu einer Erweiterung führen. Die ungefähre Lage einer Läsion kann angegeben werden, wenn es abrupte Veränderungen im Gallengangsdurchmesser gibt. Die diagnostische Treffgenauigkeit der Sonografie wurde bei 429 Patienten mit schmerzlosem Ikterus getestet. In dieser Studie zeigte die Sonografie einen Verschluss des Gallengangs in 89% der Tumorpatienten. Die Sensitivität bezüglich der Lokalisation der Läsion betrug 94%. [82] Sensitivität und Spezifität der Sonografie hängen von der Lokalisation des Tumors, der Qualität der Ausrüstung und der Erfahrung des Untersuchers ab [72]. Ultraschallbefunde sind bei Patienten mit PSC oder Leberzirrhose oft nicht hilfreich in der Diagnostik. Durch fibrosiertes Gewebe entstehen häufig trotz Stenose keine prästenotischen Dilatationen. Neuere Studien zeigen, dass kontrastmittelverstärkte Sonografie mit hoher Sensitivität und Spezifität die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Leberläsionen möglich macht. [5, 10, 58, 96]

#### Computertomographie

Das CT ist eine gängige Methode zum Nachweis und zum Staging des cholangiozellulären Karzinoms. Der radiologische Befund hängt von der Lokalisation und der Morphologie des Tumors ab. Ein CT-Scan ermöglicht

das Erkennen eines dilatierten Gallengangs genau wie das Bewerten eines Lymphknotens, des Leberparenchyms, der vaskulären Strukturen wie einer Metastase. [87] Dennoch sind die Möglichkeiten des konventionellen CTs begrenzt, was Aussagen zur Ausdehnung und Resektabilität des Gallengangskarzinoms betrifft. Tillich et al. [87] berichtet von einer Studie mit 29 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom. Die Patienten erhielten ein Multiphasen-Spiral-CT mit arterieller und portalvenöser Phase. Bei diesen Patienten wurde die Resektabilität nur in 20% der Fälle korrekt vorhergesagt. In einer anderen Studie berichtet Yamashita et al. [98] von einer Sensitivität von 59% bei der Erkennung von Gallenwegsläsionen mit Hilfe eines kontrastmittelverstärkten CTs. Kürzlich wurde die Sensitivität von Hochauflösungs-CTs bei Patienten mit Gallengangskarzinom in einer Studie bewertet. [2] Diese Studie zeigte einen positiv prädiktiven Wert von 92%. Der negativ prädiktive Wert betrug 85% was die Aussage zur Resektabilität des Hochauflösungs-CTs betrifft. Es sollten also nur neue CT-Scanning-Methoden benutzt werden, nachdem die Radiologie in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte bezüglich der Technik gemacht hat.

### Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie

In den letzten Jahren wurde die Diagnostik und Vorhersagbarkeit der Resektabilität von Gallengangskarzinomen verbessert durch das MRT vor allem in Kombination mit der MRCP. [46, 47, 49] Mit Hilfe eines MRTs kann die Lokalisation eines Tumors bestimmt werden. Man kann die Lymphknoten, Metastasen und das Leberparenchym beurteilen. Es ist wichtig, dass die Sequenzen eine geringe Schichtdicke (3-4 mm) haben, so dass Schnitte dünn genug sind, um minimale Veränderungen zu entdecken und somit Bilder von hoher Qualität erzeugt werden. Momentan sieht es so aus, als ob hochwertige MRT-Bilder, die in speziellen Zentren beurteilt werden, eine sehr gute Möglichkeit sind, um an die Diagnostik von Gallengangskarzinomen heranzugehen. [36] Zusätzlich ist es durch MRT-Bilder möglich die Infiltration von Blutgefäßen zu beurteilen. MRC ermöglicht eine dreidimensionale Rekonstruktion der Gallenwege, ohne dass es nötig ist intravenös oder biliär

Kontrastmittel zu spritzen. Somit reduziert sich das Cholangitisrisiko [46] und es entsteht auch kein Risiko für eine kontrastmittel-induzierte Nephropathie. Zidi et al [100] beschreibt ein korrektes Staging maligner hilärer Tumoren durch MRCP in 78% der untersuchten Patienten. In dieser Studie wurde in 22% der Fälle die Tumorausdehnung unterschätzt. Das Stenting im biliären System und das Setzen von perkutanen Drainagen führen zu einer leichten Entzündung der Gallenwegswände. Diese führt in der Bildgebung zu einer verstärkten Gadolinium-Anreicherung. Hierdurch wird es schwierig dies von einem sich oberflächlich ausbreitenden Gallengangskarzinom zu unterscheiden. Um diese Problematik zu vermeiden, empfiehlt es sich die MRT und MRCP Untersuchung vor dem endoskopischen Stenting und der Anlage einer perkutanen Drainage durchzuführen.

### **1.2.3. Interventionelle Verfahren**

#### *Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie*

Die retrograde Kontrastmittelinjektion in das biliäre System macht die Beurteilung von Tumorlokalisierung und Morphologie möglich. Dennoch erweist sich die Unterscheidung von malignen und benignen Stenosen als schwierig. Park et al [65] identifizierte 20 von 27 malignen Stenosen durch alleinige ERCP Untersuchung. In dieser Studie betrug die Sensitivität für die ERCP alleine 74%. Die Spezifität lag bei 70%. Andere Autoren berichteten über ähnliche Ergebnisse zur diagnostischen Cholangiographie maligner Gallengangsstenosen. [73] Im Vergleich zur nicht-invasiven Darstellung, ermöglicht die ERCP eine Entnahme von Gewebeproben. Somit ist eine histologische und zytologische Beurteilung möglich. Zusätzlich können im Rahmen der ERCP Gallengangsstents eingesetzt werden, die eine palliative Therapie von nicht resektablen Tumoren möglich machen.

#### *Perkutane transhepatische Cholangiographie*

Für Patienten mit schwierigem transpapillärem Zugang zu den Gallenwegen bietet die perkutane transhepatische Cholangiographie eine gute Alternative. Die Effektivität dieser Methode in der Diagnostik und Therapie bei komplexer Gallenwegsobstruktion wurde gut untersucht. [22, 102] Ein perkutaner

Zugang zum biliären System ist ein invasiver Eingriff. Es kann folglich zu Komplikationen wie Blutungen, Cholangitis, biliäre Leckagen, Duodenalperforation kommen. Frühere Studien berichteten von prozedur-assoziiertes Letalität von 0,5 bis 5,6%. [9, 13, 53, 99] Wie bei der ERC(P) ist auch bei der PTC die Entnahme von Gewebeprobe mit anschließender histologischer Untersuchung möglich.

### Zangenbiopsie und Bürstenzytologie

Die Entnahme von Gewebeprobe bei endoskopischen und /oder perkutan transhepatischen Untersuchungen ist die gängigste Methode, um eine definitive Diagnose cholangiozelluläres Karzinom zu stellen. [8] Sowohl die Bürstenzytologie als auch die Zangenbiopsie unter Durchleuchtung zeigen eine geringe Sensitivität. Die Bürstenzytologie, erstmals 1975 beschrieben, ist die übliche Vorgehensweise bei der Entnahme von Gewebeprobe bei Patienten mit malignitätsverdächtiger Gallengangstenose. [63] Die Bürstenzytologie birgt weniger Komplikationen und ist technisch einfacher durchführbar als die Zangenbiopsie. In den meisten Studien liegt die Sensitivität zwischen 30 und 60%. [27, 45, 48] Für die histologische Untersuchung können Gewebeprobe mittels Zangenbiopsie entnommen werden. Diese Methode ist zeitaufwendiger als Bürstenzytologie und nicht so weit verbreitet. Vorteil der Zangenbiopsie ist, dass größere Gewebestückchen entnommen werden können, die Zellverbände sowie subepitheliales Stroma enthalten. Bei Patienten mit maligner Stenose erweist sich die Zangenbiopsie bei der Tumorentdeckung als besser. Die Sensitivität wird zwischen 43 und 81% beschrieben. [40, 68, 70] In diesen Veröffentlichungen wurden Sensitivität und Spezifität in einem heterogenen Patientenkollektiv mit diversen Gallengangsmalignomen bewertet. Kürzlich wurde die diagnostische Sensitivität von transpapillärer Bürstenzytologie und Zangenbiopsie bei Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom untersucht. [92] In dieser Studie zeigte sich eine Sensitivität der Bürstenzytologie von 41% und eine Sensitivität der Zangenbiopsie von 53%. Eine Kombination beider Verfahren erhöhte die Sensitivität lediglich auf 60%.

### Cholangioskopie

Die Cholangioskopie ermöglicht eine direkte Sicht auf den Gallengang. Unterscheidungskriterien zwischen benigne und maligne sind nicht sehr gut definiert. Dennoch gibt es typische Zeichen für Malignität: Schleimhautulcera, Schleimhautunregelmäßigkeiten und asymmetrische Stenosen können sichtbar sein. Zudem ermöglicht die Biopsieentnahme im Rahmen der Cholangioskopie möglicherweise eine präzisere Gewebeprobenentnahme. Durch direkte Sicht im Gallengang kann die Stelle, an der biopsiert werden soll, besser bestimmt werden als bei einer quasi blinden Entnahme im Rahmen einer konventionellen ERC(P). Hierzu gibt es wenige Daten in der Literatur. Das übliche Vorgehen bei der Cholangioskopie ist perkutan transhepatisch. Eine andere Möglichkeit besteht darin eine perorale transpapilläre Cholangioskopie mit einem Mother-Baby-Endoskop durchzuführen. Fukuda et al. [21] untersucht den Nutzen der peroralen Cholangioskopie bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Gallengangsstenosen. Die Autoren identifizierten 22 der 38 malignen Stenosen durch Kombination von konventioneller ERCP mit Gewebeentnahme. Durch die zusätzliche perorale Cholangioskopie wurden alle 38 malignen Stenosen identifiziert.

Gallengangstrikturen und Kontrastmittel-Aussparungen sind eine diagnostische Herausforderung. Eine im ERC sichtbare Kontrastmittelaussparung, die normalerweise für die Diagnose eines Steins spricht, kann sich genauso als benigner oder maligner Tumor bzw. Adenom herausstellen. Vermeintliche intraduktale Steine im biliären System entpuppen sich oft als tatsächliche Tumoren, wohingegen sich Füllungsdefekte, die wie Steine aussehen, zum Teil als Tumoren herausstellen. Durch die Cholangioskopie konnte man sich ein makroskopisches Bild der Läsion machen. Nur die direkte endoskopische Sicht im Gallengang erlaubt es, den Füllungsdefekt zu klassifizieren und eine adäquate Therapie einzuleiten. Dennoch zeigen herkömmliche perorale Techniken nur begrenzte diagnostische Möglichkeiten. Die Manövrierbarkeit eines 240 cm langen Geräts erweist sich als schwierig. Auch der Zugang zu

allen Abschnitten des biliären Systems vor allem in kleineren Gallengängen und im stenosierten Gallengangssystem stellt oft ein Problem dar.

### **1.3. Therapieoptionen beim primären Gallengangskarzinom**

#### **1.3.1. Kurative Therapieansätze**

Eine chirurgische R0-Resektion ist die einzige potentiell kurative Therapie des cholangiozellulären Karzinoms. Leider sind nur wenige Patienten resektabel, daher ist die Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Chirurgeteam essentiell. [34] Ausmaß und operative Vorgehen hängen wesentlich von der Tumorlokalisation ab. Bei extrahepatischen Karzinomen, die den Ductus hepaticus communis befallen, werden die biliären Gallenwege und die hilären Lymphknoten reseziert. [28] Bei den meisten Patienten, bei denen auch der Konfluens betroffen ist, ist zusätzlich eine partielle Hepatektomie erforderlich um den Tumor zu resezieren. [29] Klatskintumoren betreffen oft den Hauptgang. Somit wird hier oft der Lobus caudatus mitreseziert. Distale cholangiozelluläre Karzinome werden meist durch eine Pankreaticoduodenektomie behandelt, [35] wiederum mit dem Ziel einer R0-Resektion.

Kriterien für ein operatives Vorgehen sind ein guter Allgemeinzustand des Patienten, die theoretische Möglichkeit einer R0-Resektion sowie der Ausschluss von Fernmetastasen. Ein Befall der A. hepatica oder der Portalvene stellt die häufigste Kontraindikation dar, obwohl manche Zentren auch eine en bloc Resektion mit vaskulärer Rekonstruktion durchführen. [17] Die Ausdehnung über beide Leberlappen (Bismuth IV) stellt auch eine Kontraindikation dar. Desweiteren spricht auch die Leberatrophie gegen eine Resektion. [44] Faktoren, die das postoperative Outcome negativ beeinflussen, stellen folgende Faktoren dar: Komorbidität, Hyperbilirubinämie und das Risiko von postoperativem Leberversagen, Ernährungsstatus und Hypoalbuminämie. [30, 84]

### **1.3.2. Palliative Therapieansätze**

#### Endoskopische und perkutane Gallengangsdrainage

Häufigste Komplikation und Todesursache beim inoperablen Gallengangskarzinom ist eine Cholangitis. Die endoskopische Ableitung der gestauten Gallenwege mit Hilfe von Gallengangsstents ist die wichtigste palliative Maßnahme. Als gesichert gilt, dass zur Vermeidung einer Cholangitis bzw. Cholangiosepsis obstruierte Gallenwege, die mit Kontrastmittel gefüllt wurden, auch drainiert werden müssen. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine MRC vor einer ERC eine exakte Planung zur Drainage der größten kommunizierenden Gallengänge ermöglicht und dadurch Cholangitiden vermindert werden können. [20, 23] Studien belegen, dass Metallstents eine doppelt so lange Offenheitsdauer besitzen wie Polyethylenstents [43] und die Infiltration durch Tumorgewebe Ursache des Stentverschlusses ist. Das Einsetzen von Metallstents ist eher bei distalen Gallengangskarzinomen Standard. Bei Klatskintumoren erweist sich die endoskopische Anlage eines Metallstents als sehr schwierig. Eine präoperative Stenteinlage ist nur bei Zeichen einer Cholangitis indiziert.

#### Chemotherapie

Mangels randomisierter Phase III Studien existiert derzeit kein Standard in der palliativen Chemotherapie von Gallengangskarzinomen. Die Kombination aus Gemcitabine und Platinderivaten konnte kürzlich als provisorischer Standard durch eine gepoolte Analyse überwiegend kleiner Phase II Studien identifiziert werden. [18] Im Vergleich zu anderen Protokollen zeichnet sich diese Kombination durch eine höhere Response- und Tumorkontrollrate bei möglicherweise verlängertem Überleben aus. Die Ergebnisse einer Kombinationschemotherapie mit Gemcitabine und Platinderivaten liegen bei 35% Responserate und 65% Tumorkontrollrate. Sie sind damit überdurchschnittlich hoch. Bisher konnte durch die Kombination keine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden. [18]

### Photodynamische Therapie

Ziel der photodynamischen Therapie (PDT) ist die luminale Behandlung der Stenosen, wodurch auch längerfristig effizient drainiert werden kann. Nach intravenöser Applikation eines Photosensibilisators werden die Stenosen über einen endoskopisch eingelegten Lichtleiter für etwa 10 Minuten mit Laserlicht bestrahlt. Die dabei applizierte Energie beträgt zwischen 120 und 240 Joule/cm<sup>2</sup>.

Die Grundlagen der photodynamischen Therapie beim cholangiozellulären Karzinom sind die Zerstörung von Tumorzellen durch hochreaktiven Sauerstoff [95] und die bevorzugte Akkumulation der Photosensibilisatoren in der Tumorzelle (Akkumulationsindex 2,3:1 für Photofrin II). [64] Begrenzt ist die Wirkung der photodynamischen Therapie durch die Eindringtiefe des Lichts in das Gewebe, die mit der Wellenlänge des Lichts zunimmt. Im Falle des als Sensibilisator am häufigsten verwendeten Photofrin II liegt diese optische Penetrationstiefe bei etwa 3-4 mm. Eine bekannte Nebenwirkung ist die Lichtempfindlichkeit, die über etwa 4-6 Wochen andauert. Randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass durch die photodynamische Therapie mit anschließender Drainage die mediane Lebenserwartung auf 12-18 Monate deutlich verlängert werden kann. Dies geschieht unter gleichzeitiger Konstanz oder Zunahme der Lebensqualität und Verbesserung der Cholestaseparameter. [62, 93] Tumoransprechraten von etwa 75% und eine Dauer von 5-6 Monaten bis zur lokalen Tumorprogression rechtfertigen auch eine wiederholte photodynamische Therapie. Die größte Studie (n=184) bestätigte den Überlebensvorteil für die PDT-gestützte Drainage. [94] Darüber hinaus zeigte sie sich hinsichtlich der Lebenserwartung der chirurgischen R1- oder R2-Resektion gleichwertig. Eine optimierte Kontrolle von Cholestase und Cholangitis durch die photodynamische Therapie dürfte auch die therapeutische Breite für eine systemische Chemotherapie erhöhen. Ein Nachteil der photodynamischen Therapie liegt darin, dass wegen der begrenzten tumoriziden Eindringtiefe des Laserlichts keine gesicherte Wirkung auf das Tumolvolumen besteht, obgleich tierexperimentelle Arbeiten zusätzliche immunologische Mechanismen der photodynamischen Therapie nahe legen. Für die Zukunft interessant ist die Kombination mit einer

Radiophototherapie, da gerade Photofrin II auch ein guter Radiosensibilisator ist. [77] Die präoperative photodynamische Therapie könnte eine Möglichkeit sein, die Langzeitresultate radikal-chirurgischer Resektion zu verbessern.

#### **1.4. Zielsetzung der Arbeit**

##### **1.4.1. Evaluation eines neu entwickelten Cholangioskops bei der Diagnostik von Gallengangsstenosen bzw. Kontrastmittel-Aussparungen in der ERCP**

Die Diagnostik von Gallengangsstenosen stellt eine sehr schwierige Aufgabe dar. Herkömmliche Cholangioskope erweisen sich vor allem in der Handhabung und Manövrierbarkeit als sehr schwierig. Um eine bessere Diagnostik im Gallengang zu ermöglichen wurde ein neues, gekürztes Cholangioskop entwickelt, das durch eine laterale Öffnung im Duodenoskop eingeführt wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Sensitivität und Spezifität bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Gallengangsstenosen und Gallengangssteinen zu untersuchen.

##### **1.4.2. Photodynamische Therapie als lebensverlängernde palliative Therapieoption beim cholangiozellulären Karzinom**

Im zweiten Teil der Arbeit wird eine Subgruppe von Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom untersucht. Die photodynamische Therapie als palliative Therapie bei Patienten mit Gallengangskarzinom soll evaluiert werden. Vor allem wird analysiert, inwiefern die photodynamische Therapie den Patienten einen Überlebensvorteil im Vergleich zu Patienten bringt, die konventionell durch biliäre Drainage behandelt wurden. Zusätzlich sollen prozess-assoziierte Komplikationen dieses Therapieansatzes untersucht werden.

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1. Cholangioskopie**

#### **2.1.1. Beschreibung des Patientenkollektivs**

In die vorliegende Studie wurden 76 Patienten (33 Männer, 43 Frauen, mittleres Alter 63) eingeschlossen. Die Patienten wurden in der gastroenterologischen Abteilung (II. Medizinische Klinik) des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München im Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2009 behandelt. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. (Ethikkommission TUM, Entscheidung am 14.8.06) Bei allen 76 Patienten wurde eine Cholangioskopie durchgeführt, um die Dignität der Gallengangläsion zu bestimmen bzw. ihre Ätiologie zu klären. Alle Patienten wurden zunächst einer ERC(P)-Untersuchung unterzogen, die dann hinweisend war auf eine Gallengangstenose oder eine Kontrastmittel-Aussparung, bevor man dann die Cholangioskopie durchführte. Zusätzlich wurde eine endobiliäre Biopsie entnommen, um die Gallengangläsion zu beurteilen. Cholangioskopie und Entnahme der Biopsie wurden in einer Sitzung durchgeführt. Die Gallengangläsion wurde zunächst makroskopisch über das Cholangioskop beurteilt, bevor dann eine Gewebeprobe entnommen wurde.

#### **2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

##### *Einschlusskriterien*

Die folgenden Kriterien mussten erfüllt sein, damit ein Patient in die Studie eingeschlossen wurde:

1. Klinische Diagnose einer Gallengangsobstruktion (z.B. Ikterus) oder andere Hinweise auf eine biliäre Stenose (z.B. durch Laborwerte, transabdominelle oder endoskopische Sonographie)
2. Verdacht auf unklaren Füllungsdefekt in den Gallenwegen in der transabdominellen oder endoskopischen Sonographie

### Ausschlusskriterien

1. Gallengangsstenose bekannter Genese
2. Papillentumor
3. Histologisch oder zytologisch gesichertes Karzinom vor der Cholangioskopie
4. Hemihepatektomie, Lebertransplantation

### **2.1.3. Methoden der Datenerfassung**

Zur Erfassung der Patientendaten wurden die endoskopische Datenbank Endobase, Patientenakten sowie die über das SAP verfügbaren elektronischen Patientenakten ausgewertet. Zudem wurde bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs mit dem jeweiligen Hausarzt Kontakt aufgenommen, wenn durch die Unterlagen der Klinik keine ausreichenden Informationen vorlagen. Diese Daten wurden in eine Microsoft Excel (Version 2) Tabelle eingetragen. In der Tabelle wurden Patientencharakteristika wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Tumorentität, histologische Befunde und das weitere Therapievorgehen erfasst. Desweiteren wurden hier der makroskopische endoskopische Aspekt und der ERCP-Befund aufgeführt. Separat erfasst wurde die Passierbarkeit mit dem Mother-Baby-Endoskop in den rechten bzw. linken Ductus hepaticus sowie in den Ductus hepaticus communis. Die histopathologischen Befunde der entnommenen Gewebeproben wurden vom Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der technischen Universität München erhoben.

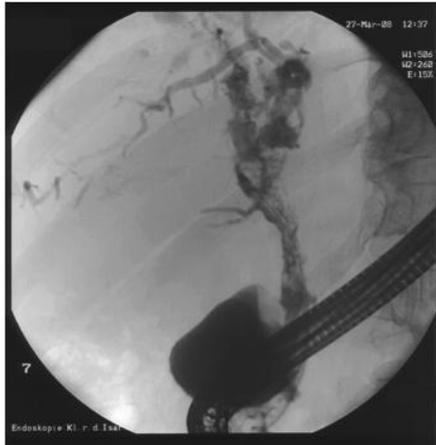
Darstellung verschiedener Gallenwegspathologien in der ERCP

Abbildung 2: Patient mit multiplen Gallengangpolypen. Die Polypen stellten sich histologisch als high-grade intraepitheliale Neoplasien dar. Der Patient wurde erfolgreich lebertransplantiert



Abbildung 3: Patient mit intrahepatischen Steinen in den Lebersegmenten S7/8, die mittels Laserlithotripsie therapiert wurden



*Abbildung 4: Patient mit einer Stenose des linken Ductus hepaticus, die sich als CCC herausstellte. Durch die sPOCS Untersuchung sah man, dass der rechte Ductus hepaticus frei von Infiltraten war. Es erfolgte eine erfolgreiche Hemihepatektomie links*

#### **2.1.4. Endoskopische Intervention**

Die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) und endoskopische Drainage wurden mit einem Videoduodenoskop (Firma Storz, Tuttlingen, Deutschland) durchgeführt. Während der ERCP wurden die Patienten mit Midazolam und Propofol sediert. Die endoskopische Papillotomie erfolgte mit einem Olympus Papillotoms (Olympus, Hamburg, Deutschland), das über einen Terumodraht eingeführt wurde. Der Gallengang wurde selektiv mittels eines peroralen kurzen Cholangioskops kanüliert. Während der Cholangioskopie wurde die suspekte Schleimhautoberfläche des Gallengangs makroskopisch beurteilt. Es wurde eine kurzes, 97 cm langes Fiberglas-Babyskop (Firma Karl Storz GmbH & Co KG, Tuttlingen, Deutschland) mit einem Außendurchmesser von 3,5 mm verwendet. Im Baby-Endoskop ist ein Instrumentierkanal von 1,5 mm integriert. Am Schaft des Duodenoskops bei 70 cm befindet sich ein Kanal, der den Zugang zu dem 4,2 mm weiten Hauptinstrumentierkanal ermöglicht. Bei der Cholangioskopie wird das Cholangioskop durch den seitlichen Kanal eingeführt.



Abbildung 5: Die Bedienung des sPOCS – Das Endoskop wird bei 70 cm in einen seitlichen Kanal am Duodenoskop eingeführt.

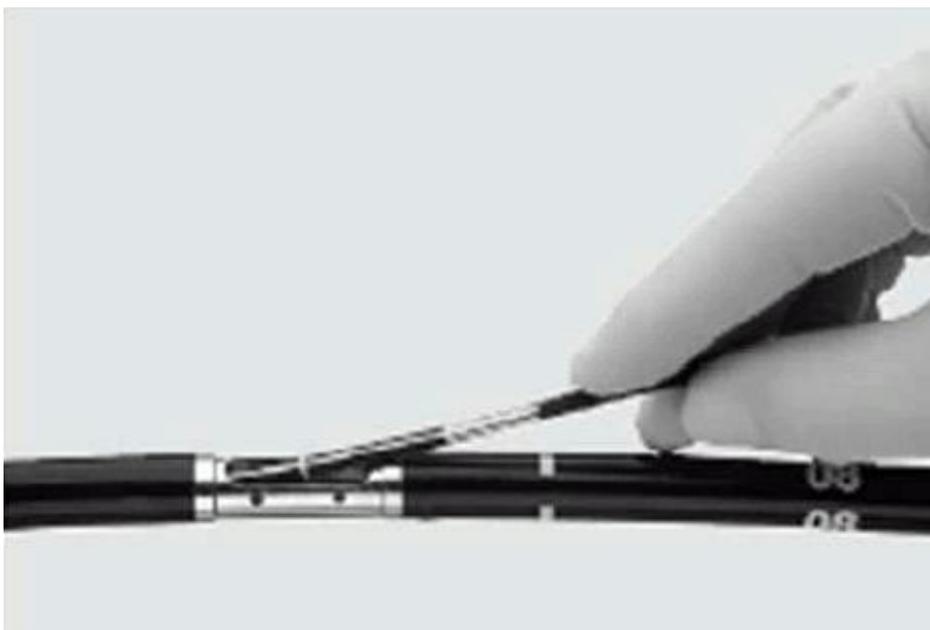
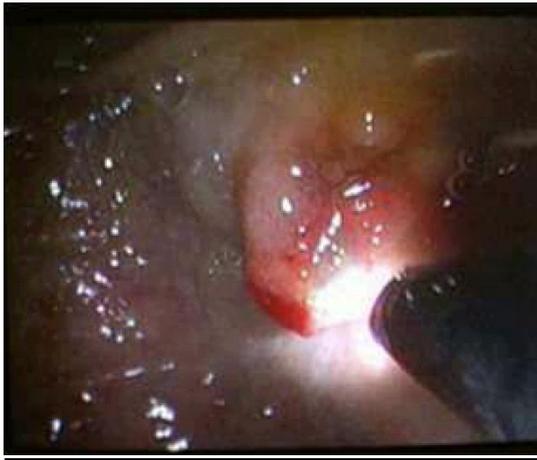


Abbildung 6: Der laterale Kanal – Der laterale Kanal ist mit einer Aluminium-Kappe verschlossen, die direkt am Duodenoskop befestigt ist. Die Kanalöffnung ist 5 mm breit und 14 mm tief. Wenn der Kanal mit einer speziellen Zange geöffnet wurde, kann das kleine Endoskop parallel zum Duodenoskop eingeführt werden.



*Abbildung 7: Die Papille – Die Papille wird unter Sicht kanüliert, ohne dass man einen Draht benutzen muss.*

### 2.1.5. Kriterien der makroskopischen Beurteilung des Gallengangs im Rahmen der Cholangioskopie

#### Kriterien für maligne Gallengangsveränderung:

1. Zirkuläres, polypoides Gewebe mit sichtbarer Stenose
2. Inhomogene Oberfläche mit unregelmäßiger Begrenzung der Läsion

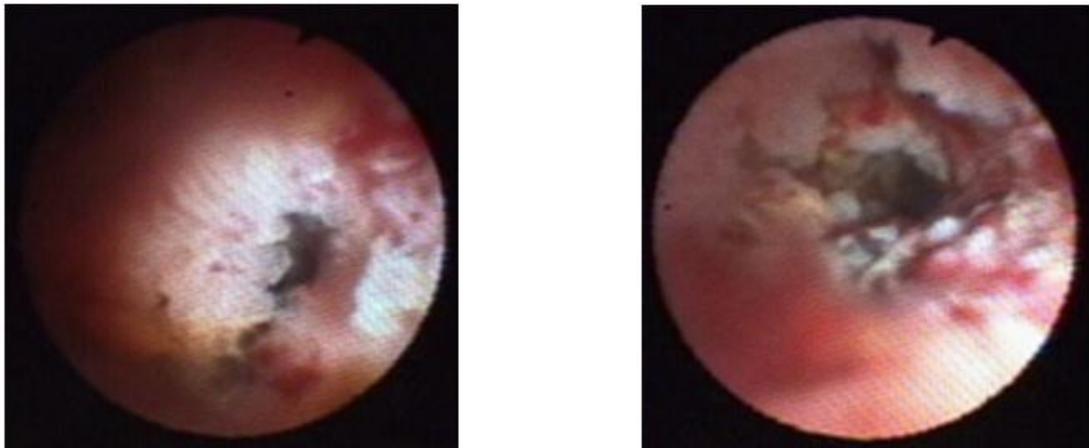


Abbildung 8: Makroskopisches Bild einer malignen Gallengangsstenose

#### Kriterien für benigne Gallengangsveränderung:

1. Glatte Schleimhautoberfläche ohne sichtbare Neovaskularisation
2. Glatte Begrenzung der Läsion

### **2.1.6. sPOCS und Zangenbiopsie**

Endobiliäre Zangenbiopsien wurde unter Röntgenkontrolle durchgeführt. Biopsiert wurde nach konventionellen Methoden über den Arbeitskanal des peroralen Cholangioskops. Bei jeder Untersuchung wurde dokumentiert, ob Gewebeproben entnommen wurden. Die entnommenen Proben wurden von erfahrenen Zytopathologen aus dem Institut für Allgemeine Pathologie der Technischen Universität München untersucht. Alle ERC, sPOCS und Biopsien wurden von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt, die die Ergebnisse aus vorangegangenen Sonographie, CT oder ERCP-Untersuchungen kannten. Die letztendliche Diagnose wurde durch einen OP-Befund, ein histologisches Ergebnis oder ein klinisches Follow-up bestätigt. Benigne Gallengangsläsionen wurden über folgende Kriterien definiert: Entweder OP oder negative Histologie mit mindestens einem Jahr negativem Follow-up ohne klinische oder radiologische Hinweise auf Malignität. Das Follow-up erfolgte durch Recherche im SAP bzw. durch direkten Kontakt mit dem Hausarzt des jeweiligen Patienten.

## **2.2. Patientenkollektiv cholangiozelluläres Karzinom und Photodynamische Therapie**

### **2.2.1. Beschreibung des Patientenkollektivs**

In die vorliegende Arbeit wurden 20 Patienten (6 Männer und 14 Frauen, medianes Alter 71 Jahre, Range 45-83 Jahre) mit fortgeschrittenem cholangiozellulärem Karzinom eingeschlossen, die im Zeitraum von April 2005 bis November 2008 in der Gastroenterologischen Abteilung (II. Medizinische Klinik) des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden. Die Patienten wurden durch Analyse einer endoskopischen Datenbank ermittelt. Die Ermittlung der Patienten wurde folgendermaßen durchgeführt: In einer elektronischen Datenbank (Endobase III) wurden alle ERCP Berichte, die sich seit dem Zeitpunkt der Einführung der Photodynamischen Therapie am Klinikum in der Datenbank befanden, ausgewertet. Die Patienten, bei denen eine photodynamische

Therapie durchgeführt wurde, wurden in einer Excel-Tabelle aufgeführt. Es wurden die Patientenakten, Berichte aus der elektronischen Datenbank Endobase sowie die elektronischen Patientenakten aus dem Krankenhausinformationssystem SAP ausgewertet. Insgesamt konnten 23 Patienten gefunden werden. 20 erfüllten die Einschlusskriterien und wurden bis Januar 2009 bzw. bis zum Tode des Patienten beobachtet.

### **2.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

#### Einschlusskriterien:

1. Nicht resektables cholangiozelluläres Karzinom
2. Histologische Sicherung oder eindeutiges klinisches Follow-up

#### Ausschlusskriterien:

1. Vorangegangene R1/R2 Resektion bei cholangiozellulärem Karzinom
2. Ablehnung des Patienten
3. Hohes Alter, mangelnde Compliance
4. Immundefekte, intrahepatische Abszedierung

### **2.2.3. Methoden der Datenerfassung**

Bezüglich der prozess-assoziierten Komplikationen der Therapie und Sterbedatum der Patienten wurde Kontakt mit dem jeweiligen Hausarzt aufgenommen. Die Daten wurden in eine Microsoft Excel (Version 2) Tabelle eingetragen. In der Tabelle wurden Personencharakteristika wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Sterbedatum, Überlebenszeit nach Diagnosestellung sowie Adresse und Kontaktdaten der Patienten, Angehörigen und des Hausarztes erfasst. Desweiteren fanden hier die Diagnose mit Datum der Erstdiagnose, Tumorentität und eventuell erfolgte Vorbehandlungen des Tumorleidens Eingang. Separat erfasst wurden Anzahl der photodynamischen Therapien, Datum der jeweiligen photodynamischen Therapie sowie Komplikationen die im Rahmen der photodynamischen Therapie auftraten. Ebenfalls erfasst wurden die Gesamtanzahl der ERCP/PTCD-Untersuchungen sowie folgende Laborparameter bei Erstdiagnose: C-reaktives-Protein, Leukozyten, Bilirubin gesamt, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase sowie die

Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Die erfassten Daten waren allesamt routinemäßig erfasste Standardwerte in der klinischen Diagnostik und Therapie. Die Laborwerte wurden im Routinelabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München ausgewertet. Die pathohistologischen Befunde der entnommenen Gewebeproben wurden entweder vom Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der technischen Universität München direkt erhoben oder, falls die Diagnose in einem auswärtigen Krankenhaus gestellt wurde, aus der dortigen Dokumentation übernommen.

#### **2.2.4. Endoskopische Intervention**

Eine Endoskopische Retrograde Cholangiopancreaticographie (ERCP) wurde mit einem Standard Videoduodenoskop der Firma Olympus Modell TFJ 160-R (Olympus, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Die erste endoskopisch retrograde Cholangiographie beim jeweiligen Patienten umfasste eine endoskopische Papillotomie (EPT), die mit einem über einen Terumodraht eingeführten Papillotom der Firma Olympus (Olympus, Hamburg, Deutschland) durchgeführt wurde. Unter radiologischer Kontrolle und Kontrastmittelinjektion wurde die Stenose lokalisiert. Als Photosensitizer wurde Photofrin-2 verwendet. Photofrin-2 wurde in einer Dosis von 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht 48 Stunden vor der Laserapplikation intravenös gegeben. Als Lichtquelle dient ein diodisches Lasersystem. Die Bestrahlungszeit wurde für eine Lichtenergiedichte von 200J/cm<sup>2</sup>. Meist betrug sie um die 550 Sekunden. Die Energiedosis betrug zwischen 250 und 275 J/cm. Alle Patienten erhielten prophylaktisch eine intravenöse Antibiotika-Therapie vor Laserapplikation (Unacid). Die Laserapplikation erfolgte 48 Stunden nach Gabe des Photosensitizers über den transpapillären Zugang. Die Lasersonde wurde über den seitlichen Arbeitskanal des Duodenoskops eingeführt. Die Lage der Sonde wurde röntgenologisch während der Untersuchung überprüft. Alle Patienten wurden zusätzlich zur Lasertherapie mit einer transpapillären Gallengangs-Drainage

versorgt. Zielsetzung der Stentherapie war die Platzierung einer möglichst großlumigen Drainage in das linke und rechte Gallengangssystem.

### **2.2.5. Verfahrensweisen bei der Ergebnisauswertung**

Zur Auswertung der Daten wurden die Computerprogramme Microsoft Excel sowie das Programm SPSS für statistische Analysen verwendet. Bei der Berechnung der Basischarakteristika insbesondere der Laborwerte wurde besonderer Wert auf die Plausibilität der Ergebnisse gelegt, so dass der Median der Laborwerte berechnet wurde, um etwaigen Extremwerten nicht zu viel Bedeutung zuzuschreiben. Als Komplikationen der photodynamischen Therapie traten Ereignisse wie Fieber, Cholangitis, Hauttoxizität und Abszessbildung im zeitlich plausiblen Zusammenhang auf. Als Fieber wurde ein Temperaturanstieg über 38,5°C gewertet. Der Begriff Cholangitis wurde folgendermaßen definiert: Prozedur-assoziiertes Anstieg der Körpertemperatur über 38,5°C für mehr als 24 h und/oder Anstieg der Entzündungsparameter (Leukozyten) um mehr als 20% ohne Hinweise auf andere Entzündungsherde. Da bei manchen der 20 Patienten bis zu vier PDT-Zyklen durchgeführt wurden, fanden insgesamt 31 photodynamische Therapien statt. Die graphische Darstellung und prozentualen Angaben beziehen sich daher auf 31 PDT-Zyklen und nicht auf die Anzahl der Patienten.

### **2.2.6. Statistische Analysen**

Deskriptive Statistik wurde zur Erstellung der Patientenkenndaten, der physikalischen Parameter sowie der Laborparameter benutzt. Quantitative Größen sind durch den Median, den Mittelwert und die Range der beobachteten Werte dargestellt. Für dichotome und qualitative Variablen wurden absolute Zahlen verwendet. Um die Überlebenszeit der photodynamisch therapierten Patienten in einen Kontext zu bringen, wurde ein historisches Vergleichskollektiv einer bereits bestehenden Gallengangskarzinom-Datenbank herangezogen. Die Vergleichsgruppe besteht aus ebenfalls inoperablen, nicht voroperierten Patienten. (n=71). Zum Vergleich der beiden Gruppen (photodynamische Therapie vs. alleinige

Stenttherapie) wurde der Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der medianen Werte angewendet. Zur Analyse des Überlebens wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Der klassische Log-Rank-Test wurde für den Vergleich beider Gruppen verwendet. Jeder der angegebenen p-Werte ist zweiseitig und auf ein Signifikanzniveau von 0,05 bezogen. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS Version 18 durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Cholangioskopie

##### 3.1.1. sPOCS: Indikationen, Komplikationen, Diagnose und Follow-up

76 Patienten (33 Männer und 43 Frauen) mit einem mittleren Alter von 63 Jahren (Range von 30 bis 87 Jahre) wurden cholangioskopisch untersucht. Basierend auf ERCP-Befunden wurden 55 Patienten aufgrund einer unklaren Gallengangsstenose untersucht und 21 Patienten wegen eines Füllungsdefektes im biliären System. 7 der 21 Patienten mit Füllungsdefekt hatten zusätzlich eine Gallengangsstenose. Die Untersuchung konnte bei allen 76 Patienten komplikationslos durchgeführt werden. Von den 55 Stenosen waren endgültig 28 maligne, 27 benigne. Bei den malignen Stenosen wurden 5 durch einen histologischen OP-Befund gesichert, 15 durch eine positive histologische Gewebeentnahme und 8 durch ein klinisches Follow-up über mindestens 6 Monate. In der Gruppe der benignen Strikturen erfolgte die endgültige Diagnosesicherung bei zwei Patienten durch eine Operation, alle anderen Patienten wurden für mindestens 6 Monate beobachtet. Endgültige Diagnosen werden in der folgenden Tabelle dargestellt:

Art der Stenose	No.
<b>Unklare Stenosen</b>	<b>55</b>
<b><i>Maligne Stenosen</i></b>	<b>28</b>
Cholangiozelluläres Karzinom	24
Gallenblasenkarzinom	1
Metastase	3
<b><i>Benigne Stenosen</i></b>	<b>27</b>
Entzündliche Veränderung	14
Geplante Lebertransplantation	1
Primär sklerosierende Cholangitis	4
Chronische Pankreatitis	1
Choledochocele	1
Postoperative Stenose	4
Inkarzierter Gallenstein mit Stenose	1
Papillenadenom	1
<b>Biliäre Füllungsdefekte</b>	<b>21</b>
Gallensteine	19
Gallengangsadenom (low grade Dysplasie)	1
Gallengangsadenom (high grade Dysplasie)	1

*Abbildung 9: Endgültige Diagnosen der 76 Patienten mit unklarer Gallengangsstenose (n=55) oder unklarem Füllungsdefekt (n=21)*

### **3.1.2. Cholangioskopischer Befund: falsch negative und falsch positive endoskopische Ergebnisse bei der sPOCS und Zangenbiopsie**

Zur Beurteilung von Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktivem Wert wurden folgende Vierfeldertafeln angelegt:

	<b>Endgültig positiv</b>	<b>Endgültig negativ</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Cholangioskopie positiv</b>	27	2	<b>29</b>
<b>Cholangioskopie negativ</b>	1	25	<b>26</b>
<b>Gesamt</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>55</b>

Abbildung 10: Vierfeldertafel Cholangioskopie

	<b>Endgültig positiv</b>	<b>Endgültig negativ</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Histologie positiv</b>	18	0	<b>18</b>
<b>Histologie negativ</b>	10	27	<b>37</b>
<b>Gesamt</b>	<b>28</b>	<b>27</b>	<b>55</b>

Abbildung 11: Vierfeldertafel Histologie

Durch die makroskopische Oberflächenbeurteilung des Gallengangs mittels POCS wurden 27 von 28 der malignen Prozesse richtig diagnostiziert. Die Sensitivität betrug somit 96,4%. Ein Patient mit einer Metastase eines Adeno-CUPs erschien in der POCS Untersuchung als benigne. Alle anderen Befunde erfüllten Kriterien wie zirkuläre Stenose mit polypoidem Gewebe. Bei den 27 benignen Stenosen stellten sich zwei als falsch positiv heraus. Durch die makroskopische Beurteilung der Schleimhautoberfläche wurden 25 als korrekt benigne beschrieben. Der eine Patient, dessen benigne Stenose ein malignes Erscheinungsbild zeigte, wurde operiert. Es wurde eine explorative Laparatomie mit intraoperativem Schnellschnitt durchgeführt. Bei benignem Befund erfolgte die Resektion der Hepatikusgabel mit Hepatico-Jejunostomie und Cholecystektomie. Die endgültige Diagnose des zweiten Patienten mit cholangioskopisch verdächtigem Befund wurde mittels Histologie und klinischem Follow-up gestellt. Der Befund erwies sich als chronische Pankreatitis ohne zunehmende Tumormasse oder Zeichen eines cholangiozellulären Karzinoms. Der CA-19-9 Spiegel stellte sich ebenfalls als normal heraus.

Insgesamt wurden durch die alleinige Cholangioskopie und makroskopisch Beurteilung der Schleimhautoberfläche ohne Biopsieentnahme 27 von 28 malignen und 25 von 27 benignen Strukturen als richtig beurteilt. In Abbildung 10 und Abbildung 11 sind die dazugehörigen Vierfeldertafeln dargestellt: Die Sensitivität betrug 96,4%, die Spezifität: 92,6%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 93,1% und negativ prädiktive Wert bei 96,2%.

Bei 55 Patienten wurde eine Gewebeprobe des Gallengangs mittels Zangenbiopsie entnommen. Durch die Gewebediagnostik wurden 18 von 28 der malignen Stenosen korrekt identifiziert und alle 27 benignen. Die Sensitivität betrug 64,3%, die Spezifität 100%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 100%, der negativ prädiktive Wert bei 73,0%.

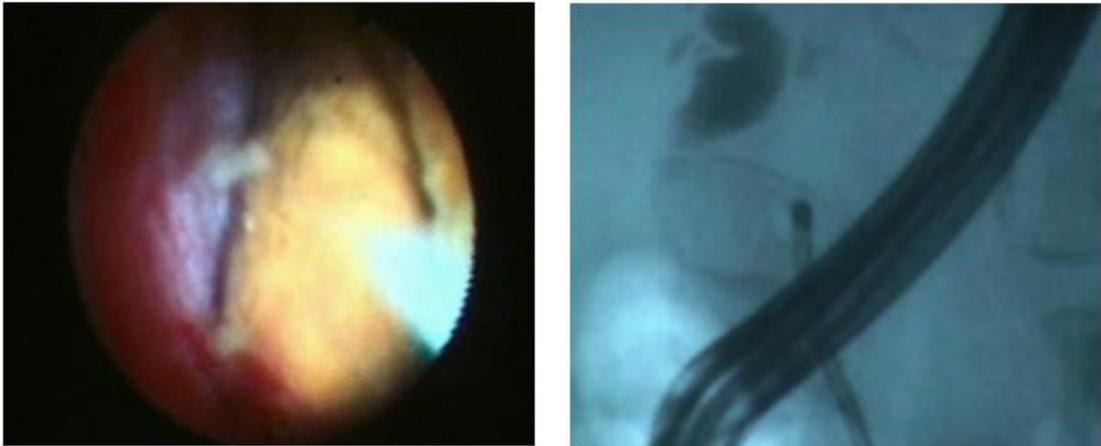
	Sensitivität	Spezifität
<b>Perorale Cholangioskopie (korrekte Beschreibung des benignen oder malignen Prozesses anhand von makroskopisch visueller Kriterien)</b>	27/28 Patienten mit malignem Prozess (96,4%)	25/27 Patienten mit benignem Prozess (92,6%)
<b>Zangenbiopsie während der Cholangioskopie</b>	18/28 Patienten mit malignem Prozess (64,3%)	27/27 Patienten mit benignem Prozess (100%)

Abbildung 12: Sensitivität und Spezifität der peroralen Cholangioskopie bzw. der Zangenbiopsie bei Patienten mit Gallengangsstenose

### 3.1.3. Perorale Cholangioskopie und Füllungsdefekte

21 Patienten mit Verdacht auf Gallengangssteine oder mit unklarem Füllungsdefekt wurden ebenfalls mit dem neuen Cholangioskop untersucht. Genauere Informationen bezüglich der endgültigen Diagnose zeigt Abbildung 9. Bei allen 21 Patienten wurde zunächst eine ERCP mit endoskopischer Papillotomie durchgeführt, anschließend erfolgte eine Cholangioskopie.

Das Gerät konnte leicht in das biliäre System eingeführt werden inklusive rechtem und linkem Gallengang, nach der Papillotomie in weniger als 5 Minuten.



*Abbildung 13: Makroskopisches Bild (links) & Darstellung in der ERCP (rechts) eines großen intrahepatischen Steins*

In Abbildung 13 ist das makroskopische Bild eines großen intrahepatischen Steins erkennbar. 19 Patienten hatten eine Choledocholithiasis, zwei hatten intrabiliäre Polypen. Bei einem Patienten mit multiplen Füllungsdefekten konnte die Diagnose multiple Gallengangsadenome mit hochgradigen Dysplasien gestellt werden. Die Adenome wuchsen disseminiert in das intrahepatische Gangsystem. Der Patient wurde im September 2008 lebertransplantiert. Der andere Patient mit Füllungsdefekt im distalen Anteil des Gallengangs hatte ein Gallengangsadenom im Rahmen einer FAP. Therapeutisch erfolgte eine Whipple-Operation.

19 Patienten hatten Gallengangssteine, alle konnten problemlos mit einem Korb oder Ballon entfernt werden. Bei 9 Patienten wurden durch die Cholangioskopie große Gallensteine (n=4) bzw. intrahepatische Steine entdeckt, die durch ein konventionelles Cholangiogramm nicht sichtbar waren. Diese Steine wurden durch eine visuell gesteuerte Laserlithotrypsie mit anschließender Steinentfernung therapiert.

## 3.2. Photodynamische Therapie

### 3.2.1. Patientencharakteristika

20 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden im Klinikum Rechts der Isar im Zeitraum von April 2005 bis November 2008 photodynamisch therapiert.

In der PDT-Gruppe lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 71 Jahren (Range 45-83 Jahre). Es erweist sich nicht als signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Alter des historischen Vergleichskollektivs, das durch alleinige Stentversorgung behandelt wurde. Hier betrug das mediane Alter 73 Jahre (Range 38-92 Jahre).

Die initialen Bilirubinwerte lagen bei der PDT-Gruppe im Median bei 3,4 mg/dl (Mittelwert 8,4 mg/dl), im historischen Vergleichskollektiv bei 10,3 mg/dl (Mittelwert 11,0 mg/dl). ( $p = 0,277$ )

Im Vergleich der Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen bestehen kaum signifikante Unterschiede. Lediglich  $\gamma$ -GT und GOT erweisen sich als signifikant unterschiedlich.

Patientendaten	PDT-Gruppe	Vergleichsgruppe	p-Wert	Normwerte	Einheit
Anzahl Patienten	20	71	--	--	--
männlich	6	39	--	--	--
weiblich	14	32	--	--	--
Gesamtanzahl PDTs	31	0	--	--	Untersuchungen
Alter	71	73	0,457	--	Jahre
Überlebenszeit	484	190	0,023*		Tage
Bilirubin	3.4	10.3	0,277	<1,2	mg/dl
AP	509	506	0,817	40-120	U/l
$\gamma$ GT	525	219	0,012	<66	U/l
GOT	71	42	0,035*	10-50	U/l
GPT	66	47.5	0,224	10-50	U/l
Leukozyten	8.8	8.5	0,551	4-9	G/l

\* = signifikant

Abbildung 14: PDT- und Stent-Gruppe im Vergleich: Patientencharakteristika und mediane Laborparameter bei Erstdiagnose

### 3.2.2. Überlebenszeit

Die Korrelation zwischen der mittleren Überlebenszeit und der Art des palliativen Therapievorgehens photodynamische Therapie versus Stenttherapie wurde untersucht. Die Berechnung der mittleren Überlebenszeit erfolgte mit Hilfe des Log Rank Tests und anhand einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve. In der PDT-Gruppe war die mediane Überlebenszeit mit 484 Tage (Mittelwert 511 Tage) als in der Vergleichsgruppe. Hier lag das mediane Überleben bei 190 Tagen (Mittelwert 326 Tage /  $p= 0,023$ )

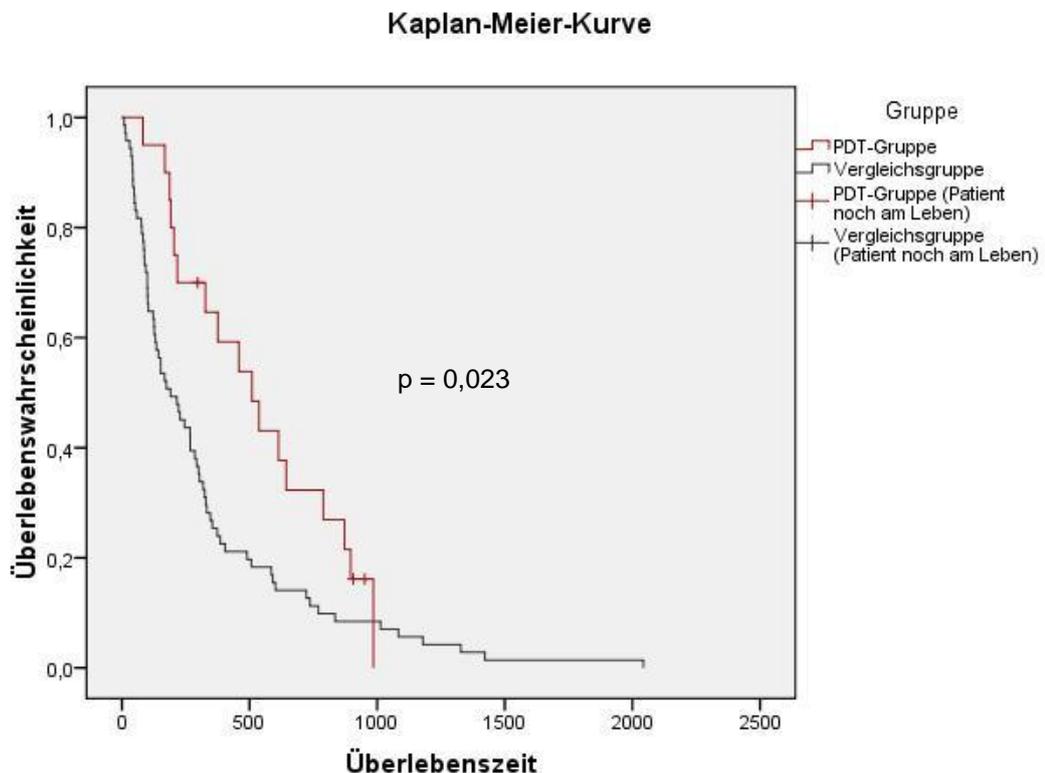


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Vergleich von Patienten mit PDT versus Patienten mit alleiniger Stenttherapie

### 3.2.3. Komplikationen

Bei insgesamt 31 durchgeführten Lasertherapien trat insgesamt 6 mal Fieber auf. (19,4%) Cholangitis, definiert als Fieberanstieg mit gleichzeitigem Anstieg der Cholestase und Entzündungswerte wurde bei 4 Patienten

(12,9%) beobachtet. Im Fall einer Cholangitis konnte durch weitere antibiotische Abdeckung therapiert werden. Phototoxische Hauterscheinungen wie sonnenbrandähnliche Veränderungen bzw. prolongierte Lichtempfindlichkeit nach Therapie wurden insgesamt zweimal beobachtet. (6,5%) Die schwerwiegende Komplikation Abszessbildung trat bei einem Patienten ein. (3,2%)

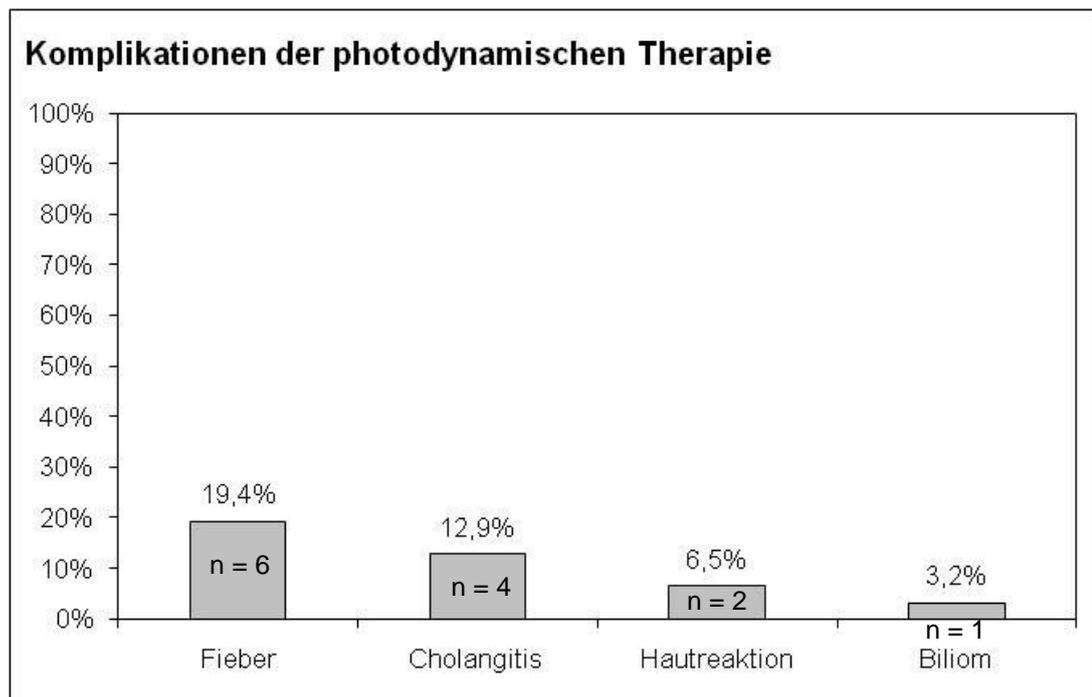


Abbildung 16: Unerwünschte Nebenwirkungen der photodynamischen Therapie bei 31 Therapie-Zyklen an 20 Patienten

## 4. Diskussion

### Cholangioskopie

Die Entnahme von Gewebeproben während endoskopischer oder perkutan transhepatischer Verfahren ist die gängigste Methode, um definitive Diagnosen bezüglich der Dignität einer Gallengangsstenose zu stellen. [8] Neuere Studien zeigen, dass die Sensitivität bei konventionellen röntgenkontrollierten Gewebeprobeentnahmen in einem niedrigen Bereich von ca. 40% liegt. [27, 19, 48, 92].

Pugliese et al. [70] untersuchte die Sensitivität von Bürstenzytologie und Zangenbiopsie bei 36 Patienten mit maligner Gallengangsstenose ohne Fokus auf hiläre Stenosen. Detaillierte Information zur Lokalisation der Gallengangskarzinome wurde nicht gegeben. Die Patienten dieser Studie wiesen ein breites Spektrum an Diagnosen wie Pankreaskarzinom (33%), cholangiozelluläres Karzinom (28%), Papillenkarcinome (25%), Metastasen (8%) und maligne Insulinome (6%) auf. Die histologische Untersuchung erwies sich in 19 der 36 Patienten positiv. Es zeigte sich eine Sensitivität von 53% bei der Kombination beider Techniken.

Auch Ponchon et al. [68] untersuchte eine heterogene Patientengruppe mit malignen Gallenwegsstenosen. In dieser Studie hatten 27 der 73 Patienten cholangiozelluläre Karzinome, auch hier ohne genaue Angaben zur Lokalisation der Strikturen. Bei 12 der 25 Patienten (48%) mit malignen Befunden erwies sich die Zytologie als positiv. Bei 44% ergab sich eine positive Biopsie. Die Kombination aus beiden Methoden erhöhte die Sensitivität bei 14 Patienten mit Gallengangskarzinom auf 86%. Insgesamt lässt sich der Schluss ziehen, dass die diagnostische Sensitivität nicht zufriedenstellend ist.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie [92] untersucht die Sensitivität von Bürstenzytologie und Zangenbiopsie in einer homogenen Patientengruppe mit hilärem cholangiozellulärem Karzinom. Die Studie schließt 58 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom ein, bei denen im Rahmen einer ERCP Gewebeproben entnommen wurden. Der Befund eines hilären Tumors konnte bei 24 der 58 Patienten (41,4%) durch positive Bürstenzytologie

bestätigt werden. Bei 31 der 58 Patienten (53,4%) erwies sich das Ergebnis der Zangenbiopsie als positiv. Bei Kombination beider Verfahren konnte nur eine geringe Verbesserung der diagnostischen Sensitivität auf 60,3% erzielt werden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Pugliese et al. Die Differenzierung von Gallengangsstenosen erweist sich als sehr schwierig. Die perorale Cholangioskopie ist ein wichtiges diagnostisches Verfahren in der Untersuchung von Gallengangsstenosen und Füllungsdefekten. Aus klinischer Sicht ist es von großer Bedeutung, über genauere Information zur Morphologie des Gallengangepithels zu verfügen. Es ist dringend nötig eine Methode zu etablieren, die eine bessere Differenzierung von malignen und benignen Gallenwegsläsionen zulässt. Ergebnis ist eine Verbesserung der therapeutischen Strategie. Die vorliegende Studie stellt eine neue endoskopische Technik vor. Diese verspricht eine Verbesserung der Manövrierbarkeit, der Sichtverhältnisse und des Therapieerfolgs. Bei der Verwendung herkömmlicher Cholangioskope kam es häufig zu technischen Schwierigkeiten. Um eine bessere Diagnostik im Gallengang zu ermöglichen, wurde ein neues, gekürztes Cholangioskop entwickelt.

Eine große Rolle spielt die deutliche Reduktion der Länge auf 95 cm, was eine erheblich bessere Manövrierbarkeit ermöglicht. Hinzukommt die Wiederverwertbarkeit des Gerätes sowie die Integration eines 1,5 mm Instrumentierkanals. Am Schaft des Duodenoskops wurde ein seitlicher Kanal eingebaut, der Zugang zum relativ großen 4,5 mm Hauptinstrumentierkanal verschafft. Dieser liegt in einem Abstand von 70 cm zum distalen Ende des Gerätes. Bei der herkömmlichen Cholangioskoplänge von 180 cm traten vor allem Probleme bei der Drehmomentübertragung auf. Die Winkelbildung war ebenfalls begrenzt. Durch die größeren Arbeitskanäle des modifizierten Duodenoskops werden diese Probleme reduziert. Es resultiert eine bessere Bedienbarkeit sowie eine bessere Winkelbildung.

Bei der Evaluation und Behandlung von Stenosen unklarer Ätiologie sowie unklaren Füllungsdefekten wurde das neue perorale Endoskop als sehr praktisch empfunden. Unklare Stenosen wurden mittels definierten

morphologischen Kriterien beurteilt: (1) zirkuläres polypoides Gewebe mit sichtbarer Stenose, (2) inhomogene erosive Oberfläche mit unscharfer Begrenzung. Diese Kriterien wurden so festgelegt, weil sich Gallengangstumoren im Vorfeld als polypoid und papillär wachsende Tumoren erwiesen, die zur Stenosebildung neigen. [21, 88] Mit den oben genannten Kriterien wurden in der vorliegenden Studie 27 von 28 malignen Tumoren als richtig positiv erkannt. Die perorale Cholangioskopie zeigte folglich eine sehr hohe Sensitivität von 96,4%. Andererseits erfüllten auch zwei der 27 benignen Strikturen die oben genannten Kriterien, was zu einem falsch positiven Ergebnis führte. Ein solch falsch positives Ergebnis wird zusätzlich durch histologische Untersuchung unabhängig vom makroskopischen Bild beurteilt. Das makroskopische Bild und die Histologie werden dann gemeinsam interpretiert.

Die Möglichkeit des Einführens einer speziellen Biopsiezange ist ein weiterer Vorteil des innovativen Gerätes. Unter Verwendung dieser neuen Technik hatten 18 von 28 malignen Tumoren eine positive Histologie, die cholangioskopisch gesteuert entnommen wurde und deren Entnahme visuell kontrolliert werden konnte. Die Sensitivität dieser Technik lag bei 64,3%, die Spezifität betrug 100%. Im Vergleich zu bisheriger Technik zeigen diese Ergebnisse signifikant bessere Werte. Die Werte spiegeln die optisch kontrolliertere Annäherung an den Tumor wider.

Die exzellente Bedienbarkeit des neuen Gerätes ermöglicht eine sehr gute therapeutische Annäherung, die bisher durch den schwierigen transpapillären Zugang limitiert waren. Laserlithotrypsie bei schwierigen intrahepatischen Steinen wurde bei fünf Patienten durchgeführt. Alle Patienten konnten erfolgreich therapiert werden. Das neue Gerät erwies sich sowohl diagnostisch als auch therapeutisch als sehr wirkungsvoll.

Bei dieser neuen Technik gibt es signifikante technologische Verbesserungen im Design, in der optischen Auflösung und in der Manövrierbarkeit des Miniskops. Die Cholangioskopie nimmt eine zunehmend wichtige Rolle in der Diagnostik diverser Gallengangspathologie ein.

Zwischen 1976 und den späten 80er-Jahren wurden viele Arten von Babyendoskopen entwickelt und verwendet. [4, 39, 59, 71] Neuere Studien bestätigen, dass das POCS vor allem bei kleineren Schleimhautläsionen im Gallengang von Vorteil ist, wenn es mit einer Schmalband-Bildgebung kombiniert wird. [26]. Durch die Schmalbandbildgebung werden vor allem Schleimhautstrukturen und Mikrogefäße signifikant besser sichtbar. Moderne POCS Techniken erweisen sich vor allem in Frühstadien maligner Prozesse als hilfreich; bei sich lateral ausbreitenden Tumoren im Gallengang ebenso wie bei Patienten mit persistierender primär sklerosierender Cholangitis. [79, 88, 90] Awadallah et al. [3] gehen sogar davon aus, dass die direkte Visualisierung bei der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen bei PSC Patienten eine größere Rolle spielt als die Biopsie. In jedem Fall ist die Cholangioskopie von großer diagnostischer Bedeutung, da sie zwei essentielle diagnostische Möglichkeiten, die visuell gesteuerte Biopsie und die makroskopische Beurteilung, parallel ermöglicht. Die meisten dieser POCS Untersucher benutzten sehr lange Endoskope mit einer Länge von 160 cm und reklamierten eine herabgesetzte Manövrierbarkeit in kleinen Gallengängen und bei der Überwindung von Strikturen. Andere Entwicklungen von sehr kleinen Geräten mit einem Außendurchmesser von 0,8 mm waren verfügbar, um in die Gallenblase zu gelangen, ohne dass eine endoskopische Sphinkterotomie nötig war. Die Lichtintensität war aber nicht ausreichend. [83] Selbst wenn eine endoskopisch durchgeführte Papillotomie vor der Untersuchung durchgeführt wurde, war der Nutzen intraluminaler Endoskope begrenzt. Das lag vor allem an der geringen Lichtintensität, die den diagnostischen Wert und die therapeutischen Möglichkeiten limitierte. Im Moment wird vor allem das Gerät CHF-B20 der Firma Olympus verwendet. [4, 39, 59, 71, 79, 88, 90]. Das Gerät funktioniert gut bei der Diagnostik von Läsionen in intrahepatischen Gallengängen, Ductus communis, Ductus cysticus und in der Gallenblase. Das Modell wurde auch von Fukuda et al. in großen Studien verwendet. Studienergebnisse belegen eine hohe Sensitivität bei der Unterscheidung von benignen und malignen Gallengangsläsionen und Füllungsdefekten. [21] In einer dieser Studie wurden 76 Stenosen unklarer Ätiologie im ERC gesehen, 38 davon waren

maligne, 38 benigne. Durch die Gewebeprobenentnahme mittels Biopsiezange wurden 22 von 38 malignen und 35 von 38 benignen Stenosen erkannt, bei den anderen drei war das Probenmaterial nicht adäquat. Als falsch negativ wurden 16 maligne Stenosen identifiziert. Diese konnten jedoch durch die zusätzliche Durchführung einer POCS-Untersuchung richtig eingeordnet werden. Die statistischen Auswertungen ergaben eine Treffgenauigkeit von 78,1%, eine Sensitivität von 57,9% und eine Spezifität von 100%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 100%, der negativ prädiktive Wert bei 68,6%. Durch die zusätzliche Verwendung des Cholangioskops wurden alle 38 malignen Stenosen erkannt, überdies 33 von 38 benignen Stenosen. Hieraus ergibt sich für die Cholangioskopie eine Treffgenauigkeit von 93,5%, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 87,2%. Der positiv prädiktive Wert lag bei 88,5%, der negativ prädiktive Wert bei 100%. Die falsch positiven Ergebnisse dieser Studie wurden durch eine PSC, zwei chronischen Pankreatitiden, eine Autoimmunpankreatitis und eine peribiliäre Zyste verursacht. Benigne entzündliche Gallenwegsstenosen in einer aktiven Phase können laut Nim et al. [38] und Sahani et al. [76] wie maligne Läsionen aussehen.

Diese Beobachtungen bestätigen die Erkenntnissen der vorliegenden Studie: Unklare Füllungsdefekte und Stenosen in der ERC(P) machen eine weitere diagnostische Annäherung erforderlich. Hierfür eignet sich die perorale Cholangioskopie sehr gut. Die Ergebnisse herkömmlicher Studien sind den Ergebnissen der jetzigen Studie sehr ähnlich, Treffgenauigkeit, Sensitivität und Spezifität der neuen Technik erweisen sich jedoch als etwas überlegen, vor allem im Bereich der Biopsien. Dies ist wahrscheinlich auf die Verbesserungen in der Bedienbarkeit und den neuen Instrumentierkanal mit Biopsiezange zurückzuführen.

Vor kurzem stellte Boston Scientific das SpyGlass System als neues Gerät für die Cholangioskopie vor. [11] Das SpyGlass System ist ein Einwegsystem, das eine intraduktale Sicht so wie optisch gesteuerte Biopsien ermöglicht. Eine Studie von Chen et al. kam zu dem Ergebnis, dass das Verfahren lediglich in 91% der Untersuchungen erfolgreich angewendet werden konnte. Eine SpyGlass gesteuerte Biopsie wurde bei 20 Patienten

durchgeführt. Die Proben von 19 Patienten (95%) wurden für eine histologische Untersuchung als adäquat empfunden. Bezüglich der Diagnostik maligner Prozesse lagen die Sensitivität und Spezifität bei SpyGlass gesteuerten Biopsien bei 71% und 100%. SpyGlass gesteuerte elektrohydraulische Lithotrypsie hatte bei allen fünf Patienten Erfolg. Bei den Patienten war ein vorausgegangener Versuch, die Steine auf herkömmliche Art mittels ERC(P) zu entfernen, gescheitert. In diesen schwierigen Situationen erweisen sich die speziellen Bewässerungskanäle des SpyGlass Systems als sehr sinnvoll, weil sie die kleinen Gallengänge während der ganzen elektrohydraulischen Lithotrypsie mit Flüssigkeit gefüllt halten.

An technischen Vorteilen bietet das Gerät eine Manövrierbarkeit der Spitze in alle vier Richtungen und spezielle Bewässerungskanäle. Die Manövrierbarkeit ermöglicht uneingeschränkten Zugang in alle Gallengangsegmente. Weiter besteht das SpyGlass System nicht aus einer Einheit, sondern setzt sich aus baukastenartigen Elementen zusammen. Dies ermöglicht einen sehr geringen Wendekreis. So kann auch in sehr kleine tertiäre Gallengänge manövriert werden. Im Training am Modell zeigt sich mit Biopsiezange eine doppelt so hohe Trefferquote in kleine Gallenwege wie mit einem herkömmlichen Cholangioskop, dessen Spitze nur in zwei Richtungen manövrieren kann.

Auch der Einbau spezieller Bewässerungskanäle erweist sich von großem Vorteil. [12] Die Flussrate der Bewässerungsflüssigkeit erweist sich vier bis fünfmal höher als im herkömmlichen System, was zu einer verbesserten Sicht während der Cholangioskopie führt. [12]

Ebenfalls von Vorteil ist, dass sich dieses System von nur einem Untersucher bedienen lässt. Laut Chen et al. entstehen bei einem System mit zwei Untersuchern leichter Schäden am Gerät, wenn die Bewegung von Duodenoskop und Babyskop nicht aufeinander abgestimmt sind. [11] Ein großer Nachteil dieses System ist der hohe Kostenaufwand von Einweggeräten. Außerdem ist es aufgrund des drahtgesteuerten Prinzips des Systems schwierig, hiläre Strikturen zu passieren.

Die neue sPOCS-Technik bietet eine bessere diagnostische Treffgenauigkeit bei unklaren Gallengangsstenosen und Füllungsdefekten. Die ausgewählten

endoskopisch-visuellen Kriterien für Malignität, wurden aus bisherigen Untersuchungsergebnissen geschlossen. Sie erweisen sich als sinnvoll, weil Tumoren durch ein polypoides Wachstum mit unregelmäßiger Oberfläche und Begrenzung charakterisiert sind. Die Gefäßdichte an der Oberfläche könnte eine zusätzliche Information bieten.

Die POCS als zusätzliche diagnostische Maßnahme steigert die diagnostische Treffgenauigkeit auf über 90%. Mit sPOCS ist eine vereinfachte und sehr genaue Biopsieentnahme aus der gewünschten Stelle möglich. Zudem bietet die Laserlithotrypsie mittels sPOCS eine adäquate Möglichkeit, schwierige Gallenwegssteine zu therapieren. Letztendlich ist das neue Gerät ein nützliches Verfahren zur Diagnostik und Therapie von Gallenwegsläsionen.

#### Photodynamische Therapie

Bis zu 80% der Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits irresektabel. [7, 44]

Eine effektive Palliativtherapie ist von großer Bedeutung, weil biliäre Drainage und Prävention von Cholestase essentiell sind, um Pruritus, Cholangitis und Tod vorzubeugen.

Proximale Tumorengegen behindern häufig die Implantation eines Stents. [14, 15, 41, 67] Daher wurde in diversen Studien versucht, die Stent-Implantation mit einer photodynamischen Therapie zu kombinieren. [6, 50, 61, 62, 74, 93, 101]

Man geht davon aus, dass bei der photodynamischen Therapie Tumorzellen sowie Zellen der Neovaskularisierung zerstört werden. Es kommt zur Induktion thrombotischer Ereignisse im Tumor durch die Entstehung zytotoxischer Reaktionsprodukte einschließlich einzelner Sauerstoffradikale. [24, 56, 91] Die photodynamische Therapie könnte die Cholestase verbessern und damit die Überlebenszeit verlängern. Dies gilt vor allem in Situationen mit schlechter Gallengangsdrainage, bei denen die photodynamische Therapie Zugang zu zunächst nicht zugänglichen Segmenten schafft, so Kahaleh et al..

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Patienten mit Gallengangskarzinom, die eine photodynamische Therapie erhalten, im Vergleich zu einem Patientenkollektiv, das nur mit Stent-Implantation therapiert wurde, deutlich länger überleben. Dies wird auch durch die meisten anderen Studien zu diesem Thema belegt.[6, 16, 61, 62, 69, 74, 94] In der vorliegenden Studie wurden 20 Patienten mit fortgeschrittenem cholangiozellulärem Karzinom und photodynamischer Therapie mit einem historischen Kollektiv verglichen, das durch konventionell palliative Methoden wie biliäre Drainage und Chemotherapie behandelt wurde. Das historische Vergleichskollektiv greift auf einen Zeitraum zurück, in dem im Klinikum Rechts der Isar noch keine photodynamische Therapie durchgeführt wurde. Vor allem untersucht wurde die Überlebenszeit anhand einer Kaplan-Meier-Kurve. Die Anzahl der PDT-Sitzungen war nicht begrenzt. Außerdem wurden die Komplikationen, die während und in zeitlicher Nähe zur photodynamischen Therapie aufgetreten sind, erfasst.

Die PDT-Patienten lebten im Median 484 Tage (16,3 Monate), die Vergleichsgruppe 190 Tage (6,3 Monate). Bezüglich der initialen Laborwerte und Baselinecharakteristika der Patienten besteht kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

Bei 19,4% der Untersuchungen entwickelte sich postinterventionell Fieber, bei 12,9% eine Cholangitis. Bei 6,5% kam es zum Auftreten einer prolongierten Lichtempfindlichkeit und Hauttoxizität, bei 3,2% zu Abszessbildung.

Ortner et al. [62] führte 2003 eine prospektive randomisierte Multicenterstudie durch. Es wurden 39 Patienten mit histologisch gesichertem cholangiozellulärem Karzinom in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde nur durch Stent-Implantation therapiert, die zweite Gruppe, die zunächst ebenfalls eine Stent-Therapie erhielt, wurde dann aber im Verlauf photodynamisch therapiert. Die photodynamisch therapierten Patienten lebten im Median 493 Tage, die gestenteten Patienten 98 Tage. Die verlängerte Überlebenszeit in der PDT-Gruppe war so deutlich, dass aus ethischen Gründen nach 39 Patienten keine weitere Randomisierung stattfand. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie, wurden Patienten

ausgeschlossen, die als Primärtherapie eine Chemo- oder Stenttherapie erhielten.

Als Photosensitizer wurde Photofrin genutzt. Die mediane Überlebenszeit von 493 Tagen in dieser Studie unterscheidet sich dabei nur unwesentlich von der medianen Überlebenszeit der vorliegenden Studie von 484 Tagen. Die Überlebenszeit der Vergleichsgruppe bei Ortner et al. ist mit 98 Tagen sehr kurz.

Eine erhöhte Lichtempfindlichkeit wurde bei 10% der Patienten beobachtet. Bei zwei Patienten waren nach der Therapie neue Stenosen aufgetreten. Diese werden von Ortner et al. als entzündlich fibrotische Stenosen beschrieben. Cholangitis trat bei 15% auf. Die prozentuale Komplikationsrate von Ortner et al. ist mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Berr et al. [6] führten ebenfalls eine Studie zu Überlebenszeit und Komplikationen bei Patienten mit photodynamischer Therapie und Photofrin durch. Die mediane Überlebenszeit bei 21 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom (Bismuth Typ III und IV) lag bei 11 Monaten. Bei insgesamt 63 PDT-Zyklen traten epigastrische Beschwerden von ein bis drei Tagen, eine akute Phase-Reaktion und ein leichter Anstieg der Aminotransferasen als moderate Komplikationen auf. Eine Patientin erlitt eine schwere Sepsis. Bei einer anderen Patientin kam es zu rezidivierender Hämobilie. 35% der Patienten erlitten während der Follow-up Zeit eine bakterielle Cholangitis. Die Hälfte der Patienten mit Cholangitis konnten durch antibiotische Therapien erfolgreich behandelt werden. Bei der anderen Hälfte entwickelte sich eine chronische Cholangitis. Eine Phototoxizität der Haut zeigte sich bei 13% der Patienten. Eine Patientin wies eine Neurotoxizität Grad I auf, die sich durch Parästhesien äußerte.

Als erste Gruppe verglichen Witzigmann et al. Patienten mit resektablem und nicht resektablem Gallengangskarzinom. Insgesamt wurden 184 Patienten mit Gallengangskarzinom untersucht. Bei 60 Patienten erfolgte eine Resektion, 56 Patienten wurden durch alleinige Stentversorgung palliativ therapiert und 68 Patienten wurden mittels photodynamischer Therapie behandelt. Bei 12% der Patienten wurde eine Hauttoxizität beobachtet, 56% erlitten eine bakterielle Cholangitis. Auch in der Gruppe, die nur durch

Stentimplantation behandelt wurde, trat bei 57% der Patienten eine Cholangitis auf. Im Vergleich zur Stent-Gruppe (medianes Überleben = 6,4 Monate) lag die mediane Überlebenszeit in der PDT-Gruppe bei 12 Monaten, bei den operierten Patienten bei 22,8 Monaten. Beobachtet man lediglich Patienten mit R1 oder R2 Resektion, so gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der medianen Überlebenszeit im Vergleich zur PDT-Gruppe.

Zoepf et al.[101] untersuchten 8 Patienten mit irresektablem cholangiozellulärem Karzinom, die photodynamisch therapiert wurden. Als Photosensitizer wurde Photosan III verwendet. Alle Patienten wurden eine halbe Stunde vor dem Eingriff antibiotisch mit einem Gramm Ceftriaxon i.v. abgedeckt. Der Laser wurde in vier Fällen transpapillär appliziert, in vier Fällen perkutan. Alle Patienten wurden nach der Therapie mit Stents versorgt. Vier Wochen nach der initialen photodynamischen Therapie wurde bei allen Patienten ein Rückgang der Stenose im Gallengang beobachtet. Der mediane Bilirubinwert im Serum ist von 5,8 mg/dl auf 1 mg/dl gefallen. Zum Zeitpunkt der Publikation der Studie waren noch fünf Patienten am Leben, das mediane Überleben betrug 119 Tage (Range: 52-443). Bei vier Patienten konnte von perkutaner auf transpapilläre Drainage umgestellt werden, bei zwei Patienten kam es zu infektiösen Komplikationen.

Kahaleh et al. [31] untersuchten 48 Patienten mit irresektablem cholangiozellulärem Karzinom. Eine photodynamische Therapie und Stent-Therapie erhielten 19 Patienten, 29 Patienten in der Kontrollgruppe bekamen lediglich eine biliäre Stent-Therapie. In einer Multivariatanalyse wurde untersucht, welche Faktoren prädiktiv für ein verlängertes Überleben sind. Im Rahmen einer Kaplan-Meier-Analyse stellte sich heraus, dass Patienten aus der PDT-Gruppe mit einer Überlebenszeit von 16,2 Monaten im Schnitt signifikant länger leben als die Patienten der Kontrollgruppe mit 7,4 Monaten ( $p=0,004$ ). Die Anzahl der photodynamischen Therapien und die Anzahl der ERC(P)s erwiesen sich in der Multivariatanalyse als signifikant lebensverlängernd. Bei der Anzahl der ERC(P)s als lebensverlängernder Parameter muss bedacht werden, dass ein Patient, der länger lebt, zwangsläufig auch öfter untersucht wird. Um hier wirklich Schlüsse ziehen zu

können, müssten randomisierte Studien durchgeführt werden. Es muss untersucht werden, ob die Anzahl der endoskopischen Untersuchungen einen Überlebensvorteil bringt oder die photodynamische Therapie.

Eine phototoxische Hautreaktion erlitten 3 von 19 Patienten (16%). Diese konnte durch topische Therapie behandelt werden.

Eine weitere prospektive Studie von Prasad et al. [69] führte eine Multivariatanalyse bezüglich Faktoren durch, die ein verlängertes Überleben nach photodynamischer Therapie beeinflussen. Es wurden 25 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom, die eine photodynamische Therapie erhielten, untersucht. Das mittlere Überleben lag bei 344 Tagen. Als prognostisch ungünstig erwies sich eine in der Bildgebung sichtbare Tumormasse bei Erstdiagnose. Ein ebenfalls reduziertes Überleben wiesen die Patienten auf, bei denen ein längerer Zeitraum zwischen Erstdiagnose und photodynamischer Therapie verging. Ein höherer Serumalbuminspiegel erwies sich als prognostisch günstig.

Eine weitere neue Therapiemöglichkeit bei cholangiozellulärem Karzinom ist die selektive interne Radiotherapie. Hierbei werden winzige Kügelchen, sogenannte Mikrosphären, mit dem radioaktiven  $\beta$ -Strahler Yttrium-90 beladen und in die Leberarterie gespritzt. Ibrahim et al. [25] untersuchten 2008 in einer offenen Kohortenstudie die durchschnittliche Überlebenszeit sowie Komplikationen dieser Therapie. Es wurden 24 Patienten mit histologisch gesichertem intrahepatischen cholangiozellulärem Karzinom mit Yttrium-90 behandelt. Bei 75% kam es postinterventionell zu Abgeschlagenheit, 42% litten vorübergehend unter Bauchschmerzen. Ein Patient erlitt eine drittgradige Bilirubinintoxikation und ein Patient erlitt ein gastroduodenales Ulcus. In der nachfolgenden Bildgebung zeigten 77% der Patienten eine Tumornekrose von über 50%. Bei zwei Patienten wurde der Tumor zu 100% nekrotisch. Die mediane Überlebenszeit betrug 14,9 Monate. Die selektive interne Radiotherapie kann folglich als effektive Therapie gesehen werden. Die Komplikationsrate muss aber beachtet werden.

## 5. Zusammenfassung

Malignitätsverdächtige Gallenwegsstenosen und Kontrastmittelaussparungen in der ERCP stellen schon lange eine Herausforderung in der endoskopischen Praxis dar. Mit der Neuentwicklung von sPOCS sollen diagnostische Treffgenauigkeit und therapeutische Ansätze verbessert werden. In der vorliegenden Studie wurden 76 Patienten mit Gallenwegspathologien eingeschlossen. Bei 55 Patienten mit Stenosen der Gallenwege wurden Biopsien entnommen sowie das makroskopische Erscheinungsbild mittels sPOCS beurteilt. Kontrastmittelaussparungen in der ERCP zeigten sich bei 21 Patienten. Durch die makroskopische Oberflächenbeurteilung mittels sPOCS konnten 27 von 28 Patienten mit malignem Befund korrekt identifiziert werden; genau wie 25 von 27 mit benignem Befund. Dies bedeutet eine Sensitivität von 96,4%. Durch Gewebeprobenentnahme mittels sPOCS konnten 18 von 28 malignen Befunden korrekt identifiziert werden. Hier beträgt die Sensitivität 64,3%. Bei den 21 Patienten mit Kontrastmittelaussparungen in der ERCP konnte bei zehn Patienten eine konventionelle Steinentfernung stattfinden. Bei neun Patienten mit schwierigen intrahepatischen oder sehr großen Steinen fand eine visuell gesteuerte Laserlithotrypsie statt.

Im Bereich der Cholangioskopie haben die letzten Jahre gezeigt, dass sie an Bedeutung gewinnt und einige Innovationen in der Technik ihren Wert im klinischen Alltag steigern. Mittlerweile spielt sie eine große Rolle im diagnostischen und therapeutischen Bereich, vor allem was unklare Gallengangsläsionen und große Gallengangssteine betrifft. In mehreren klinischen Studien, auch in der vorliegenden, wurde der Nutzen der Cholangioskopie im Vergleich zur herkömmlichen Bildgebung mit Intervention belegt. Durch weitere technische Fortschritte und zusätzliche klinische Studien zur diagnostischen Sensitivität sowie zum therapeutischen Erfolg wird sich das Mother-Baby-Endoskop auch in Zukunft immer mehr in den klinischen Alltag integrieren.

In die vorliegende Studie zur photodynamischen Therapie wurden 20 Patienten mit cholangiozellulärem Karzinom eingeschlossen. Die Patienten

wurden mittels photodynamischer Therapie und Stenttherapie behandelt. Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde ein historisches Vergleichskollektiv von Gallengangskarzinompatienten herangezogen. Das mittlere Überleben in der PDT-Gruppe lag bei 511 Tagen (Median 484 Tage). In der Stent-Gruppe betrug die mittlere Überlebenszeit 326 Tage (Median 190 Tage). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine signifikant längere Überlebenszeit bei den PDT-Patienten ( $p = 0,023$ ). Insgesamt erhielten die 20 Patienten 31 Therapiezyklen bei denen verschiedene Komplikationen auftraten. Bei 6 Patienten entwickelte sich Fieber (19,4%), 4 Patienten erlitten eine Cholangitis (12,9%), zwei Patienten zeigten Hauttoxizität und prolongierte Lichtempfindlichkeit (6,5%). Die schlimmste Komplikation, die Bildung eines Leberabszesses, wurde bei einem Patienten beobachtet (3,2%).

Die photodynamische Therapie hat sich in zahlreichen klinischen Studien als eine durchaus lebensverlängernde palliative Maßnahme erwiesen. In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob die Laserapplikation an sich das Überleben verlängert, oder ob die Anzahl der endoskopischen Untersuchungen und der Erfolg der biliären Drainage entscheidende Parameter sind. Ein zusätzlicher Punkt, an dem Weiterentwicklungsbedarf besteht, ist die Reduktion der unerwünschten Nebenwirkung vor allem im Bereich der Hauttoxizität. Hier wäre zu überlegen, ob sich die systemischen Nebenwirkungen reduzieren lassen, wenn man anstatt der i.v. Applikation des Photosensitizers, Stents anwendet, die mit dem Sensitizer beschichtet sind.

**Literaturverzeichnis**

- [1] Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1223-1225
- [2] Aloia TA, Charnsangavej C, Faria S, Ribero D, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA. High-resolution computed tomography accurately predicts resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2007; 193: 702-706
- [3] Awadallah NS, Chen YK, Piraka C, Antillon MR, Shah RJ. Is there a role for cholangioscopy in patients with primary sclerosing Cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2006;101:284-91
- [4] Bar-Meir S, Rotmensch S. A comparison between peroral choledochoscopy and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1987;33:13-14.
- [5] Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, Runza G, Matranga D, Midiri M, Lagalla R. Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2007; 17: 650-661
- [6] Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, Wittekind C, Hauss J, Mössner J. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology* 2000;31:291-298
- [7] Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31-38
- [8] Brugge WR. Endoscopic techniques to diagnose and manage biliary tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4561-4565
- [9] Carrasco CH, Zornoza J, Bechtel WJ. Malignant biliary obstruction: complications of percutaneous biliary drainage. *Radiology* 1984; 152: 343-346
- [10] Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, Zironi G, Camaggi V, Leoni S, Righini R, Bolondi L. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 3-14
- [11] Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2007 May;65(6):832-41.
- [12] Chen YK. Preclinical characterization of the Spyglass peroral cholangiopancreatography system for direct access, visualization and biopsy. *Gastrointest Endosc* 2007;65:303-11
- [13] Clark RA, Mitchell SE, Colley DP, Alexander E. Percutaneous catheter biliary decompression. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 503-509
- [14] Deviere J, Baize M, de Toeuf J, Cremer M. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage. *Gastrointest Endosc* 1988;34:95-101
- [15] Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF, Ink O, Choury A, Fritsch J, Bonnel D, Derhy S, Etienne JP. Management of malignant hilar biliary obstruction by

- endoscopy. Results and prognostic factors. biliary obstruction by endoscopy: results and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 1992;37:778-783
- [16] Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, Scheurlen C, Neubrand M, Layer G, Sauerbruch T. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57:860-867
- [17] Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* 2003; 238: 720-27
- [18] Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902
- [19] Elek G, Gyökerez T, Schäfer E, Burai M, Pintér F, Pap A. Early diagnosis of pancreatobiliary duct malignancies by brush cytology and biopsy. *Pathol Oncol Res* 2005;11:145-155.
- [20] Freeman ML, Overby C. Selective MRCP and CT-targeted drainage of malignant hilar biliary obstruction with self-expanding metallic stents. *Gastrointest Endosc* 2003;58:41-49
- [21] Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Tsuchiya S, Saisyo H. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 374-382
- [22] Harrington DP, Barth KH, Maddrey WC, Kaufman SL, Cameron JL. Percutaneously placed biliary stents in the management of malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 849-857
- [23] Hintze RE, Abou-Rebyeh H, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Felix R, Wiedenmann B. Magnetic resonance cholangiopancreatography-guided unilateral endoscopic stent placement for Klatskintumors. *Gastrointes Endosc* 2001; 53:40-46
- [24] His RA, Rosenthal DI, Glatstein E. Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art. *Drugs* 1999;57:725-734
- [25] Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Sato KT, Ryu RK, Masterson EJ, Newman SB, Benson A 3rd, Omary RA, Salem R. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008;113(8):2119-28
- [26] Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Moriyasu F, Gotoda T. Peroral cholangioscopic diagnosis of biliary-tract diseases by using narrow-band imaging (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007;66:730-736.
- [27] Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, Gottlieb K, Flueckiger J, Bucksot LG, Lehman GA. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 383-390
- [28] Janargin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189-99
- [29] Janargin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189-99

- [30] Janargin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189-99
- [31] Kahaleh M, Mishra R, Shami VM, Northup PG, Berg CL, Bashlor P, Jones P, Ellen K, Weiss GR, Brenin CM, Kurth BE, Rich TA, Adams RB, Yeaton P. Unresectable cholangiocarcinoma: Comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):290-297
- [32] KG Ishak, PP Anthony and LH Sobin, *Histological typing of tumours of the liver. WHO International Histological Classification of Tumours*, Springer Verlag, Berlin (1994).
- [33] Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2002; 51, S6: VI1-VI9
- [34] Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma . *Gut* 2002; 51, S6 VI1-VI9
- [35] Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma . *Gut* 2002; 51, S6 VI1-VI9
- [36] Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Thursz MR, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51 Suppl 6: VI1-VI9
- [37] Khan SA, Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Beck A, Elliot P, Thomas HC. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours. *J Hepatol* 2002; 37: 806-13
- [38] Kim K, Kim MY, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1605-16.
- [39] Kozarek RA. Direct cholangioscopy and pancreatoscopy at time of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol* 1988;83:55-57.
- [40] Kubota Y, Yamaguchi T, Tani K, Takaoka M, Fujimura K, Ogura M, Yamamoto S, Mizuno T, Inoue K. Anatomical variation of pancreatobiliary ducts in biliary stone diseases. *Abdom Imaging* 1993; 18: 145-149
- [41] Lai EC, Tompkins RK, Mann LL, Roslyn JJ. Proximal bile duct cancer: quality of survival. *Ann Surg* 1987;205:111-118
- [42] Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 4: 145-149
- [43] Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Farnell MB. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2: 273-285

- [44] Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BS J, Youssef BA M, Klimstra D, Blumgart LH. Staging, resectability and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234:507-17
- [45] Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 254-259
- [46] Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 155-164
- [47] Manfredi R, Masselli G, Maresca G, Brizi MG, Vecchioli A, Marano P. MR imaging and MRCP of hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2003; 28: 319-325
- [48] Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997; 40: 671-677
- [49] Masselli G, Gualdi G. Hilar cholangiocarcinoma: MRI/MRCP in staging and treatment planning. *Abdom Imaging* 2008; 33: 444-451
- [50] McCaughan JS Jr, Mertens BF, Cho C, Barabash RD, Payton HW. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts: a case report. *Arch Surg* 1991;126:111-113
- [51] MJ Olnes and R Erlich, A review and update on cholangiocarcinoma, *Oncology* 66 (2004), pp. 167–179.
- [52] MT Carriaga and DE Henson, Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas, *Cancer* 75 (1995) (1), pp. 171–190
- [53] Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr. Percutaneous biliary drainage: technical and catheter-related problems in 200 procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138: 17-23
- [54] Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, Pitt HA. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171: 147-152; discussion 152-153
- [55] Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 139-154
- [56] Nelson JS, Liaw LH, Orenstein A, Roberts WG, Berns MW. Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin, chlorin, and phthalocyanine. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1599-1605
- [57] Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 874-879
- [58] Nicolau C, Vilana R, Catala V, Bianchi L, Gilibert R, Garcia A, Bru C. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 158-167
- [59] Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Shionoya S. Cholangioscopic differentiation of biliary strictures and polyps. *Endoscopy* 1989;21:351–356.

- [60] Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004; 66: 167-179
- [61] Ortner MA, Liebetruh J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, Müller JM, Hörtnagl H, Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 1998;114:536-542
- [62] Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruh J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mössner J, Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355-1363
- [63] Osnes M, Serck-Hanssen A, Myren J. Endoscopic retrograde brush cytology (ERBC) of the biliary and pancreatic ducts. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 829-831
- [64] Pahernik SA, Dellian M, Berr F, Tannapfel A, Wittekind C, Goetz AE. Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer. *J Photochem Photobiol B* 1998; 47: 58-62
- [65] Park MS, Kim TK, Kim KW, Park SW, Lee JK, Kim JS, Lee JH, Kim KA, Kim AY, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology* 2004; 233: 234-240
- [66] Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 204-207
- [67] Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF, Hatfield AR, Salmon PR, Cotton PB, Russell RC. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 1991;32:685-689
- [68] Ponchon T, Gagnon P, Berger F, Labadie M, Liaras A, Chavaillon A, Bory R. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 565-572
- [69] Prasad GA, Wang KK, Baron TH, Buttar NS, Wongkeesong LM, Roberts LR, LeRoy AJ, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:743-748
- [70] Pugliese V, Conio M, Nicolo G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 520-526
- [71] Riemann JF, Kohler B, Harloff M, Weber J. Peroral cholangioscopy-an improved method in the diagnosis of common bile duct diseases. *Gastrointest Endosc* 1989;35:435-437.
- [72] Robledo R, Muro A, Prieto ML. Extrahepatic bile duct carcinoma: US characteristics and accuracy in demonstration of tumors. *Radiology* 1996; 198: 869-873
- [73] Rosch T, Meining A, Fruhmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, Classen M, Helmberger H. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 870-876

- [74] Rumalla A, Baron TH, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, de Groen PC. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;53:500-504
- [75] SA Khan, SD Taylor-Robinson, MB Toledano, A Beck, P Elliott and HC Thomas, Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours, *J Hepatol* 37 (2002), pp. 806–813
- [76] Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, Lauwers GY, Fernandez CD, Warshaw AL, Simeone JF. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233:345-52
- [77] Schaffer M, Schaffer PM, Corti L, Sotti G, Hofstetter A, Jori G, Dühmke E. Photofrin II as an efficient radiosensitizing agent in an experimental tumor. *Onkologie* 2001; 24: 482-485
- [78] SD Taylor-Robinson, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, Khan SA, Elliott P, Thomas HC, Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998, *Gut* 48 (2001), pp. 816–820
- [79] Seo DW, Lee SK, Yoo KS, Kang GH, Kim MH, Suh DJ, Min YI. Cholangioscopic findings in bile duct tumors. *Gastroint Endosc* 2000;52:630–634
- [80] Shaib Y, El-Sareg HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-25
- [81] Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology* 2005; 128: 620-26
- [82] Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999; 20: 167-169
- [83] Soda K, Shitou K, Yoshida Y, Yamanaka T, Kashii A, Miyata M. Peroral cholangioscopy using new fine-caliber flexible scope for detailed examination without papillotomy. *Gastrointest Endosc* 1996;43:233-238.
- [84] Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, Lui WY, Liu TJ, P'eng FK. Factors influencing postoperative morbidity, mortality and surv after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1996; 223: 384-94
- [85] T Patel, Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States, *Hepatology* 33 (2001), pp. 1353–1357
- [86] T Patel, Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies, *BMC Cancer* 2 (2002), p. 10
- [87] Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 651-658
- [88] Tischendorf JJ, Krüger M, Trautwein C, Duckstein N, Schneider A, Manns MP, Meier PN. Cholangioscopic characterization of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*

- 2006;38:665–669.
- [89] Vauthey JN, Blumgart I.H. Recent advantages in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 109-14
- [90] Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Peroral cholangioscopy for non-invasive papillary cholangiocarcinoma with extensive superficial ductal spread. *World J Gastroenterol* 2005;11:6554–6556.
- [91] Webber J, Herman M, Kessel D, Fromm D. Current concepts in gastrointestinal photodynamic therapy. *Ann Surg* 1999;230:12-23
- [92] Weber A, von Weyhern C, Fend F, Schneider J, Neu B, Meining A, Weidenbach H, Schmid RM, Prinz C. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1097-1101
- [93] Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, Witzigmann H, Kohlhaw K, Mössner J, Caca K. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 68-75
- [94] Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg* 2006; 244: 230-239
- [95] Wong Kee Song LM, Wang KK, Zinsmeister AR. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (Npe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model. *Cancer* 1998;82: 421-427
- [96] Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY. Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 261-272
- [97] Y Shaib and HB El-Serag, The epidemiology of cholangiocarcinoma, *Semin Liver Dis* 24 (2004), pp. 115–125
- [98] Yamashita Y, Takahashi M, Kanazawa S, Charnsangavej C, Wallace S. Parenchymal changes of the liver in cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 161-166
- [99] Yee AC, Ho CS. Complications of percutaneous biliary drainage: benign vs malignant diseases. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 1207-1209
- [100] Zidi SH, Prat F, Le Guen O, Rondeau Y, Pelletier G. Performance characteristics of magnetic resonance cholangiography in the staging of malignant hilar strictures. *Gut* 2000; 46: 103-106
- [101] Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2426-2430
- [102] Zuidema GD, Cameron JL, Sitzmann JV, Kadir S, Smith GW, Kaufman SL, White RI Jr. Percutaneous transhepatic management of complex biliary problems. *Ann Surg* 1983; 197: 584-593

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

---

Name: Stefanie Goeke  
Anschrift: Kastelburgstraße 68  
81245 München  
Telefon: 089 – 92589590 (Festnetz) / 0174 – 9950104 (Mobil)  
E-Mail: steffi.goeke@web.de  
Geburtsdatum / Ort: 24. September 1983 / München  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung:

---

09/1994 – 01/2000 Gymnasium Tegernsee  
Naturwissenschaftliches Gymnasium  
  
02/2000 – 06/2000 Wood-River-Highschool (Hailey / Idaho / USA)  
  
09/2000 – 06/2003 Gymnasium Tegernsee mit Abschluss Abitur  
Naturwissenschaftliches Gymnasium

### Studium:

---

10/2004 – 09/2006 Medizinstudium an der Ludwig Maximilians Universität  
München  
Vorklinischer Studienabschnitt  
Abschluss: 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
  
10/2006 – 11/2010 Medizinstudium an der Technischen Universität  
München  
Klinischer Studienabschnitt  
Abschluss: 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Klinische Erfahrung:**

---

- 03/2007 Famulatur **Bruder-Klaus-Krankenhaus Waldkirch bei Freiburg, Innere Medizin**
- 02/2008 Famulatur **Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau, Unfallchirurgie**
- 03/2008 Famulatur **Gastroenterologie am Stachus, Praxisfamulatur Innere Medizin**
- 08/2008 Famulatur **Kreiskrankenhaus Agatharied, Anästhesie und Intensivmedizin**
- 02/2009 Famulatur **Kinderklinik München Schwabing, Pädiatrie**
- 08/2009 – 10/2009 Chirurgisches Tertial des Praktischen Jahres (1. Hälfte) **Neurochirurgische Abteilung des Universitätsklinikums Royal Prince Alfred, Sydney, Australien**
- 10/2009 – 12/2009 Chirurgisches Tertial des Praktischen Jahres (2. Hälfte) **Viszeralchirurgische Abteilung des Universitätsklinikums Rechts der Isar, München**
- 12/2009 – 04/2010 Wahltertial Pädiatrie des Praktischen Jahres **Kinderklinik München Schwabing**
- 04/2010 – 07/2010 Internistisches Tertial des Praktischen Jahres **Krankenhaus Barmherzige Brüder, München**

**Berufliche Erfahrungen:**

03/2006 – 07/2009 Gastroenterologische Schwerpunktpraxis Dr. Peter Ruckdeschel / Dr. Konrad Göttberger: Überwachung und Nachbetreuung der endoskopierte Patienten nach Sedierung

04/2009 – 07/2009 Kinderwunschzentrum München-Pasing im Bereich ambulante Patientenbetreuung

**Auslandsaufenthalte:**

02/2000 – 06/2000 Wood-River-Highschool (Hailey / Idaho / USA)

09/2003 – 05/2004 Work & Travel-Aufenthalt in Australien / Neuseeland

08/2009 – 10/2009 Neurochirurgische Abteilung des Universitätsklinikums Royal Prince Alfred, Sydney, Australien

**Danksagung**

Herrn Univ.-Prof. Dr. Christian Prinz, meinem Doktorvater, gilt mein ganz besonderer Dank für die Bereitstellung des Themas, die Förderung dieser Arbeit und die Betreuung.

Herrn Dr. Andreas Weber, meinem Betreuer, danke ich herzlich für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen, seine Geduld und dafür, dass er immer für mich da war.

Herrn Bernhard Haller danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Von ganzem Herzen danke ich auch meiner Familie für ihre Unterstützung und meinem Freund Alexander Liebl, der mir während der ganzen Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand.